

В. М. ПОЗНЯКОВСКИЙ

НУТРИЦИОЛОГИЯ: МИКРОНУТРИЕНТЫ И МИНОРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПИЩИ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Под редакцией В. Б. Спиричева

Издание второе, стереотипное



ЛАНЬ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • МОСКВА • КРАСНОДАР

2025

УДК 613.2
ББК 51.23я73

П 47 **Позняковский В. М.** Нутрициология: микронутриенты и минорные компоненты пищи : учебное пособие для вузов / В. М. Позняковский ; под редакцией В. Б. Спиричева. — 2-е изд., стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2025. — 192 с. — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-507-50464-0

Представлена характеристика витаминов, минеральных веществ и минорных компонентов пищи, их участие в обмене веществ и в составе специализированных продуктов, в том числе биологически активных добавок для коррекции питания и здоровья.

Книга предназначена для студентов, аспирантов, научных работников, интересующихся вопросами функционального питания.

УДК 613.2
ББК 51.23я73

Издается в авторской редакции

Обложка
П. И. ПОЛЯКОВА

© Издательство «Лань», 2025
© В. М. Позняковский, 2025
© Издательство «Лань», художественное оформление, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	9
Глава 1. Витамины и витаминоподобные вещества	23
1.1. Жирорастворимые витамины	23
Витамин А	23
Витамин D	28
Витамин Е	35
Витамин К	41
1.2. Водорастворимые витамины	44
Витамин С (аскорбиновая кислота)	44
Витамин В ₁ (тиамин)	54
Витамин В ₂ (рибофлавин)	60
Витамин В ₆ (пиридоксин)	65
Ниацин (витамин РР)	70
Фолацин (фолиевая кислота, фолаты)	76
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин)	82
Пантотеновая кислота (витамин В ₅)	87
Биотин (витамин Н)	91
1.3. Витминоподобные соединения	95
1.4. Минорные биологически активные вещества пищи	95
Биофлавоноиды (витамин Р)	96
Холин	98

Инозит	100
Липоевая кислота (тиоктовая кислота, витамин N)	102
Оротовая кислота (витамин B ₁₃)	104
L-карнитин (витамин B _т)	107
Витамин U (S-метилметионин, метилметионинсульфоний)	108
Пангамовая кислота (витамин B ₁₅)	109
Парааминобензойная кислота	110
Коэнзим Q ₁₀ (убихинон)	111
Липоевая кислота	111
Метилметионинсульфоний	111
Оротовая кислота	111
Парааминобензойная кислота	111
Индол-3-карбинол	111
Глюкозамин сульфат	112
Карнозин	112
1.5. Минеральные вещества	112
1.5.1. Макроэлементы	112
Натрий	112
Калий	114
Кальций	115
Фосфор	123
Магний	127
Хлориды (хлор)	129
1.5.2. Микроэлементы	129
Железо	129
Медь	133

Цинк	135
Марганец	136
Йод	137
Фтор	139
Селен	140
Хром	141
Молибден	142
Кремний	142
Кобальт	142
Ванадий	142
Глава 2. Биологически активные микробные метаболиты	142
Глава 3. Обеспеченность витаминами и минеральными веществами различных групп населения.	
Последствия дефицита. Меры профилактики	150
3.1. Витаминные добавки (витамины)	157
3.2. Поливитаминные и витаминно-минеральные премиксы	162
3.3. Минеральные добавки (минеральные вещества в виде органических и неорганических соединений)	166
3.4. Растительные полифункциональные добавки	172
Литература	175
Термины и определения	177
Приложения	183

**Памяти моего учителя,
Заслуженного деятеля науки РФ, профессора
Спиричева Владимира Борисовича,
посвящается
(к 90-летию со Дня Рождения)**

Во все времена развития человеческого общества отношения к Учителю носили магическо–религиозный и глубоконравственный характер.

С моим Учителем – Заслуженным деятелем науки РФ, доктором биологических наук, профессором Спиричевым Владимиром Борисовичем, я познакомился в 1974 году, когда приехал в Институт питания АМН СССР по направлению из аспирантуры Кемеровского технологического института пищевой промышленности для выполнения диссертационной работы. В то время директор Института, академик АМН СССР Алексей Алексеевич Покровский, прикрепил меня для прохождения стажировки и проведения диссертационных исследований в лаборатории, которыми руководили профессора Спиричев В.Б., Богданов Нияз Гарифович и Бондарев Геннадий Иванович, которых я также считаю своими Учителями.

По итогам работы была защищена в 1980 году кандидатская диссертация.

Наиболее тесные научные и человеческие отношения сложились с Владимиром Борисовичем, под руководством которого и профессора Бондарева Г.И. выполнена и защищена в 1990 году докторская диссертация.

Владимир Борисович был уникальным человеком не только как ученый, широко известный в нашей стране и за рубежом, но и как организатор отечественной науки. Он являлся одним из инициаторов крупномасштабных исследований по изучению состояния питания и здоровья различных групп населения, в том числе обеспеченности витаминами и минеральными веществами. Эти направления легли в основу разработки общесоюзной научно-технической программой 1986-1990 гг. «Создать и освоить производство продуктов детского питания и витаминизированных пищевых продуктов», утвержденной Постановлением Государственного Комитета по науке и технике. Часть этих работ посвящена изучению питания и профилактике профессиональных заболеваний

работников угольной, металлургической и химической промышленности Кузбасса. По инициативе Минздрава СССР Института питания АМН СССР, Кемеровского обкома КПСС и Кемеровского технологического института пищевой промышленности в Кузбассе проведен международный конгресс по итогам выполнения работы с участием первого заместителя Министерства здравоохранения СССР главного государственного санитарного врача, академика Онищенко Г.Г., Директора Института питания, академика Тутельяна В.А., других известных руководителей и ученых. Издана государственная монография «Политика здорового питания». Федеральный и региональный уровни, с участием ведущих Российских ученых академиков РАМН.

Научная школа профессора Спиричева В.Б. принимала активное участие в выполнении других государственных программ и проектов:

- Государственная программа неотложных мер по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС на 1990-1992 гг.

- Государственная программа ГКНТ СССР и ВАСХНИЛ «Высокоэффективные процессы производства продовольствия» (продукты питания группы «Здоровье») на 1990-1995 гг.

- Государственная республиканская программа по защите населения Российской Федерации от воздействия последствий Чернобыльской катастрофы на 1992-1995 гг. и до 2000 г.

- Российская научно-техническая программа «Здоровье населения России на 1993-1995 гг.» (направление 02.00).

- Проект «Здоровое питание» Министерства науки и технологии Российской Федерации, 1999-2000 гг.

На основе собственного мирового опыта им были сформулированы методологические принципы обогащения пищевых продуктов с эссенциальными микронутриентами. Разработана широкая линейка витаминно-минеральных премиксов для обогащения продуктов массового потребления и специализированного назначения, блюд и кулинарных изделий.

Владимир Борисович являлся инициатором создания и бессменным руководителем научно-производственной компании «Валетек Продимпэкс», которая, совместно со специалистами Института питания, организовала промышленное производство различных по функциональной направленности пищевых продуктов, прошедших клинические, производственные апробации и рекомендованных Минздравом для улучшений питания и здоровья детского и взрослого населения.

Научная школа, возглавляемая профессором Спиричевым В.Б., проводила и проводит фундаментальные научные исследования в области нутрициологии, роли отдельных пищевых веществ в коррекции обменных нарушений, их эффективности в профилактике и комплексном лечении распространенных алиментарных заболеваний.

Опубликована монография «Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и практика» (2005 г.), которая до настоящего времени пользуется большой востребованностью.

Много внимания уделялось популяризации здорового образа жизни и культуры питания. Издавались многочисленные буклеты, брошюры, учебные пособия и методические рекомендации.

Огромная эрудиция Владимира Борисовича удивительно сочеталась с интеллигенцией, большой теплотой к людям и надежностью дружеских отношений. Он был знаком с моей мамой – художником по профессии, которая всегда отмечала эти замечательные человеческие качества. Меня также хорошо принимали в семейном кругу Владимира Борисовича, где я всегда был желанным гостем.

Светлая память о моем учителе и друге навсегда сохранится в сердцах его благодарных учеников.

Введение

Питание — важнейший фактор внешней среды, от которого решающим образом зависит здоровье и благополучие человека.

Пище и питанию принадлежит ведущая роль в обеспечении нормального роста и развития организма, защите его от болезней и вредных воздействий, поддержании активного долголетия.

Потребность в пище — извечная потребность всего живого. Однако наука о питании не есть набор раз и навсегда установленных истин. Физиологические потребности человека в основных пищевых веществах и энергии изменяются вместе с условиями труда и быта. Не остаются неизменными набор и качество продовольственного сырья и продуктов питания, технологические приемы их переработки и хранения, существенно влияющие на химический состав и пищевую ценность пищевой продукции.

И от того, в какой степени специалисты пищевой промышленности, занятые разработкой, производством и продвижением на рынке продуктов питания, учитывают медико-биологические требования и достижения современной науки о питании, в немалой степени зависит, сможет ли питание эффективно выполнить свою защитную, оздоровительную функцию в нашем быстро меняющемся мире.

Среди пищевых факторов, имеющих особое значение для здоровья, важнейшая роль принадлежит полноценному и регулярному снабжению организма человека всеми необходимыми **микронутриентами: витаминами, жизненно важными минеральными веществами и минорными компонентами пищи, включая биологически активные метаболиты кишечного микробиома.**

Микронутриенты относятся к незаменимым веществам пищи. Они абсолютно необходимы для нормального осуществления обмена веществ, надежного обеспечения всех жизненных функций.

Организм человека не синтезирует микронутриенты и должен получать их в готовом виде с пищей. Способность запасать микронутриенты впрок на сколько-нибудь долгий срок у организма отсутствует. Поэтому они должны поступать регулярно, в полном наборе и количествах, соответствующих физиологическим потребностям человека.

Международная конференция ФАО/ВОЗ по питанию, состоявшаяся в 1992 г. в Риме, указала на широкое распространение дефицита микронутриентов как на важнейшую проблему в области питания не только развивающихся, но и развитых стран и подчеркнула необходимость широкомасштабных мер на государственных уровнях для эффективной коррекции этих дефицитов.

Постоянный мониторинг микронутриентного статуса различных групп населения, разработка, осуществление и оценка эффективности крупномасштабных программ, направленных на коррекцию и профилактику имеющихся алиментарных дефектов, оптимизацию пищевого статуса широких масс людей, — важнейшая задача современной медицинской науки и гигиены питания.

Необходимость такого мониторинга и широкого осуществления надежных превентивных мер особенно возрастает в годы социальных потрясений и реформ, которые переживает Российская Федерация.

В соответствии с этими задачами Институт питания Российской Академии медицинских наук, располагающий современными клинико-биохимическими методами оценки витаминного статуса человека, проводит, начиная с 1983 г., в сотрудничестве с региональными научными учреждениями медицинского и технологического профиля массовые обследования различных групп населения: детей дошкольного возраста, учащихся общеобразовательных школ и профтехучилищ, студентов высших учебных заведений, беременных женщин и работников различных профессий в различных регионах страны.

Результаты этих обследований и многочисленные данные других авторов однозначно свидетельствуют о недостаточном потреблении витаминов и ряда

минеральных веществ (железо, йод, кальций и др.) у значительной части населения России.

Особенно неблагоприятно обстоит дело с витамином С, недостаток которого, по обобщенным данным, выявляется у 80-90 % обследуемых, а глубина дефицита достигает 50-80 %. У 40-80 % отмечена недостаточная обеспеченность витаминами В₁, В₂, В₆, фолиевой кислотой, 40-50 % испытывают недостаток β-каротина и других каротиноидов.

Дефицит витаминов и упомянутых выше минеральных веществ является в настоящее время наиболее распространенным и одновременно наиболее опасным для здоровья отклонением питания от рациональных, физиологически обоснованных норм.

Недостаточное потребление витаминов наносит существенный ущерб здоровью: снижает физическую и умственную работоспособность, сопротивляемость различным заболеваниям, усиливает отрицательное воздействие на организм неблагоприятных экологических условий, вредных факторов производства, нервно-эмоционального напряжения и стресса, повышает профессиональный травматизм, чувствительность организма к воздействию радиации, сокращает продолжительность активной трудоспособной жизни.

Дефицит витаминов С, Е, фолиевой кислоты, β-каротина снижает активность иммунной системы, является одним из факторов, повышающих риск сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Многочисленные обследования больших групп населения в различных странах свидетельствуют: чем меньше поступление с пищей этих витаминов, чем ниже их уровень в крови, тем больше частота атеросклероза, многих видов рака и тем выше смертность от этих заболеваний.

Недостаточное поступление микронутриентов в детском и юношеском возрасте отрицательно сказывается на показателях физического развития, заболеваемости, успеваемости, способствует постепенному развитию обменных нарушений,

хронических заболеваний и, в конечном итоге, препятствует формированию здорового поколения.

Дефицит витаминов у беременных и кормящих женщин, потребность в которых особенно велика, наносит значительный ущерб здоровью матери и ребенка, увеличивает детскую смертность, является одной из причин недоношенности, нарушений физического и умственного развития детей. Особенно опасен в этом отношении дефицит фолиевой кислоты, наблюдаемый в настоящее время у 70-100 % беременных женщин.

Дефицит витаминов во многих регионах и группах населения Российской Федерации часто сочетается с недостаточным поступлением ряда макро- и микроэлементов: кальция, железа, селена и йода.

Недостаточное потребление кальция повышает риск и тяжесть рахита у детей, постменопаузного остеопороза у женщин и старческого остеопороза у мужчин.

Дефицит железа, наиболее часто встречающийся у детей и беременных женщин, является причиной широкого распространения скрытых (латентных) и явных форм железодефицитной анемии.

Недостаток йода нарушает образование гормонов щитовидной железы, что ведет к развитию зобной болезни, является одной из причин низкого роста, нарушений умственных способностей у детей и взрослых.

Недостаточное поступление микронутриентов с пищей — общая проблема всех цивилизованных стран. Она возникла как неизбежное следствие снижения энерготрат и соответствующего уменьшения общего количества пищи, потребляемой современным человеком.

Физиологические потребности человеческого организма в витаминах и минеральных веществах сформированы всей предшествующей эволюцией вида, в ходе которой обмен веществ приспособился к тому количеству биологически активных компонентов, которые он получал с большими объемами простой

натуральной пищи, соответствующими столь же большим энерготратам наших предков.

В течение последних трех-пяти десятилетий, в результате технической революции и крупных социальных изменений, средние энерготраты человека снизились в 2-2,5 раза. Во столько же уменьшилось или, по крайней мере, должно было уменьшиться потребление пищи.

Однако параллельно с уменьшением количества потребляемой пищи как источника энергии происходит и снижение потребления содержащихся в ней незаменимых пищевых веществ, в частности витаминов и минеральных элементов.

Наряду со снижением энерготрат, делающим необходимым уменьшение общего количества потребляемой пищи, существенная роль среди причин недостаточного потребления микронутриентов принадлежит таким факторам, как монотонизация рациона, утрата его разнообразия, сведение к узкому стандартному набору нескольких основных групп продуктов и готовых блюд; увеличение потребления рафинированных, высококалорийных, но бедных витаминами и минеральными веществами продуктов питания (белый хлеб, макаронные, кондитерские изделия, сахар, спиртные напитки и т. п.); возрастание в рационе доли продуктов, подвергнутых консервированию, длительному хранению, интенсивной технологической обработке, что неизбежно ведет к существенной потере витаминов, других жизненно-важных нутриентов.

Вследствие этого общедоступный рацион на 2000-2500 ккал, соответствующий средним энерготратам современного человека, не может обеспечить его физиологические потребности в витаминах и других биологически активных пищевых веществах, адаптированные к тому их количеству, которое содержалось в эволюционно привычном рационе на 4000-4500 ккал, соответствующем энерготратам предшествующих поколений и составленном, как правило, из натуральных продуктов.

В современной России действие этих факторов, общих для всех экономически развитых стран, усугубляется уменьшением потребления мясных и молочных продуктов вследствие обеднения значительной части населения, отсутствием национальной привычки к регулярному употреблению большого количества овощей и ряда других навыков рационального питания и здорового образа жизни.

В то же время в условиях научно-технической революции, повышения нервно-эмоционального напряжения, воздействия неблагоприятных факторов производства и изменяющейся внешней среды потребность человека в микронутриентах как важнейшем защитном факторе не только не снижается, но и существенно возрастает.

В результате этих объективных и субъективных причин проблема рационализации питания и оздоровления населения, приведения рациона в соответствие с реальными физиологическими потребностями оказывается неразрешимой за счет только увеличения потребления натуральных продуктов и простого наращивания объемов производства пищевых продуктов, а требует качественно новых подходов и решений.

Мировой и отечественный опыт убедительно свидетельствует, что наиболее эффективным и целесообразным с экономической, социальной, гигиенической и технологической точек зрения способом кардинального решения указанной проблемы является разработка и создание крупного промышленного производства разнообразных специализированных продуктов питания, дополнительно обогащенных недостающими витаминами, макро- и микроэлементами до уровня, соответствующего физиологическим потребностям человека.

В настоящее время в этих целях в большинстве экономически развитых и развивающихся стран осуществляется обогащение муки и хлебобулочных изделий витаминами группы В, кальцием, в ряде случаев железом, маргаринов — витамином А и каротином, плодоовощных соков, консервов и безалкогольных напитков — витамином С или более или менее полным набором необходимых человеку

микронутриентов. Содержание биологически активных пищевых веществ в обогащаемых ими продуктах питания регламентируется в соответствии с рекомендациями органов здравоохранения, маркируется на индивидуальной упаковке, контролируется производителями и органами государственного надзора.

Большой вклад в разработку проблемы повышения пищевой ценности продуктов питания, обогащения их витаминами и другими жизненно важными компонентами внесли отечественные ученые, специалисты в области рационального питания, технологи, организаторы производства и инженерно-технические работники различных отраслей пищевой промышленности.

Уже в 1939 г., на 5 лет раньше, чем в США, в нашей стране было начато обогащение муки высшего и первого сортов витаминами В₁, В₂ и РР до уровня их содержания в исходном зерне. Аналогичные меры были законодательно введены сенатом США только во время Второй мировой войны, в 1943 г. В послевоенные годы в нашей стране были затрачены большие усилия на организацию обогащения витамином С питьевого молока и кефира, третьих блюд в детских дошкольных учреждениях, больницах, санаториях, домах отдыха и родильных домах.

В отраслевых НИИ агропромышленного комплекса и на технологических кафедрах соответствующих вузов проводились разносторонние исследования, направленные на повышение пищевой и, в частности, витаминной ценности продовольственного сырья и продуктов питания: по обогащению маргаринов витамином А и каротином, использованию природных витаминоносителей, созданию круп повышенной пищевой ценности.

Однако к началу 90-х гг. стало очевидно, что проблема повышения пищевой и, прежде всего, витаминной ценности продуктов питания не нашла в нашей стране адекватного решения, о чем свидетельствовали упомянутые результаты массовых обследований витаминной обеспеченности различных групп детского и взрослого населения.

Одной из причин такого неудовлетворительного состояния, наряду с консерватизмом и неповоротливостью министерств и ведомств агропромышленного комплекса, отсутствием у пищевой промышленности экономической заинтересованности в развитии производства витаминизированных пищевых продуктов, была разобщенность проводимых научных и технологических исследований, отсутствие единой, хорошо продуманной и научно обоснованной государственной программы, нерешенность ряда принципиально новых, поставленных жизнью проблем медико-биологического, гигиенического, научного и технологического характера. Отсутствовали общие научно обоснованные принципы обогащения продуктов питания, определяющие выбор обогащаемых продуктов, набор и уровень закладки обогащающих веществ с учетом физиологических потребностей человека, защитных свойств добавляемых соединений, их достаточности и безопасности, взаимной сочетаемости и сохранности.

Происшедшее в 50-90-е гг. существенное снижение энерготрат и уменьшение среднелюдиного потребления хлеба с 700-800 до 200-300 г сделало необходимым переход от старого принципа восполнения потерь витаминов при приготовлении муки высшего и первого сортов до уровня их содержания в исходном зерне к принципу дополнительного обогащения с тем, чтобы 200-300 г хлеба могли обеспечить 40-60 % физиологической потребности в добавляемых витаминах.

Аналогичный принцип следовало применять и при обогащении незаменимыми пищевыми веществами других продуктов питания.

Результаты обследований, выявивших массовое распространение полигиповитаминозов, т. е. сочетанных дефицитов целого ряда витаминов, требовали существенного расширения набора добавляемых витаминов, создания продуктов, обогащенных всем спектром этих недостающих человеку биологически активных веществ. Особенно остро встал вопрос об обогащении продуктов питания фолиевой кислотой, широко распространенный дефицит которой является причиной одной из форм анемии, а также врожденных нарушений у новорожденных.

Сочетание полигиповитаминозов с недостаточным потреблением ряда макро- и микроэлементов, прежде всего кальция, железа и йода, делало необходимым включение этих минеральных веществ в общий спектр добавок, обогащающих пищевые продукты.

Пересмотр отношения к пищевым волокнам как к балластным веществам, выяснение их роли в работе желудочно-кишечного тракта, связывании и выведении чужеродных веществ, в том числе радиотоксинов, обосновали создание продуктов, обогащенных этими ценными биополимерами.

Существенное расширение спектра биологически активных добавок делало необходимым разработку нового поколения продуктов питания, обогащенных не каким-то одним или небольшим числом полезных компонентов, а по возможности всем или наиболее полным комплексом витаминов, минеральных веществ и пищевых волокон в сочетании, когда это возможно, со снижением калорийности и введением вкусовых и ароматических добавок, обеспечивающих высокие органолептические свойства обогащенного продукта.

В свою очередь, это требовало разработки и организации производства комплексных обогащающих добавок, премиксов, содержащих по возможности в одной готовой смеси весь набор вносимых витаминов, других обогащающих или вспомогательных компонентов.

Для осуществления этих задач и создания новых обогащенных продуктов, отвечающих требованиям рационального питания в изменившихся социально-экономических условиях, наряду с их научным обоснованием, требовалось решить ряд технологических и организационных проблем, связанных с выбором продуктов, подлежащих обогащению, разработкой их рецептур; разработкой и организацией производства обогащающих добавок; изучением исходного содержания и сохранности витаминов, макро- и микроэлементов, пищевых волокон в продуктах, подлежащих обогащению, разработкой научно-технической документации на новые обогащающие добавки и обогащенные продукты питания;

выработкой опытно-промышленных образцов и организацией промышленного производства; разработкой маркировки и требований по аналитическому контролю показателей пищевой ценности новых продуктов; клинической апробацией и оценкой эффективности.

Решению перечисленных задач были посвящены исследования, выполнявшиеся с 1985 г. в отделе витаминологии и витаминизации пищевых продуктов Института питания Российской академии медицинских наук (руководитель — Заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор В. Б. Спиричев), лаборатории технологии новых специализированных продуктов профилактического действия того же Института (руководитель — доктор технических наук. Л. Н. Шатнюк), Кемеровском технологическом институте пищевой промышленности (руководитель — Заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор В. М. Позняковский), отраслевых институтах молочной, мясной, хлебопекарной, кондитерской промышленности.

По инициативе Института питания все эти назревшие вопросы рассмотрены Научным советом Госкомитета СССР по науке и технике (ГКНТ) по проблеме «Производство пищевых продуктов и рационализация питания населения СССР» 27.04.83 г., Межведомственным советом по профилактике заболеваний и укреплению здоровья населения при Минздраве СССР 3.06.84 г. и коллегией ГКНТ 16.10.84 г.

В соответствии с последующим постановлением Госплана СССР, ГКНТ, Президиума АН СССР и Госстроя СССР от 16.10.84 № 604/142 Минздравом СССР совместно с ГКНТ, Институтом питания РАМН, другими заинтересованными министерствами и ведомствами разработана общесоюзная научно-техническая программа на 1986-1990 гг. «Создать и освоить производство продуктов детского питания и витаминизированных пищевых продуктов», утвержденная постановлением ГКНТ от 30.10.85. Программа предусматривала значительное увеличение ассортимента и объема производства пищевых продуктов массового

потребления, обогащенных витаминами, другими незаменимыми пищевыми веществами.

Научные и технологические решения, найденные в процессе выполнения этой программы, легли в основу разработанных Институтом питания и утвержденных Министерством здравоохранения СССР официальных санитарно-гигиенических норм «Рекомендуемые (регламентируемые) уровни содержания витаминов в витаминизированных пищевых продуктах» (Москва, 1988 г.), Постановления ЦК КПСС и СМ СССР от 20.06.88 № 764 «О мерах по дальнейшему улучшению материально-технической базы здравоохранения» по производству витаминизированных пищевых продуктов массового потребления, а также витаминов, витаминных препаратов и готовых смесей для обогащения пищевых продуктов на 1989-1995 гг.

Аналогичные вопросы решались в дальнейшем в процессе выполнения целевых государственных программ, в которых Институт питания являлся головным учреждением по разделу «Питание». В их числе:

- Государственная программа неотложных мер по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС на 1990-1992 гг.;
- Государственная программа ГКНТ СССР и ВАСХНИЛ «Высокоэффективные процессы производства продовольствия» (продукты питания группы «Здоровье») на 1990-1995 гг.;
- Государственная республиканская программа по защите населения Российской Федерации от воздействия последствий Чернобыльской катастрофы на 1992-1995 гг. и до 2000 г.;
- Российская научно-техническая программа «Здоровье населения России на 1993-1995 гг.» (направление 02.00);
- Проект «Здоровое питание» Министерства науки и технологии Российской Федерации, 1999-2000 гг.

На основе этих исследований и изучения мирового опыта сформулированы научно обоснованные принципы обогащения пищевых продуктов мик-

ронутриентами, охватывающие основные медико-биологические и технологические аспекты этой проблемы.

Одновременно разработан и апробирован на практике широкий набор поливитаминных и витаминно-минеральных премиксов для обогащения как пищевых продуктов массового потребления на предприятиях пищевой промышленности, так и готовых блюд на кухнях и пищеблоках детских, учебных и лечебно-профилактических учреждений.

Рецептуры этих обогащающих смесей сбалансированы в соответствии с физиологическими потребностями организма и учетом накопленного Институтом питания РАМН массива данных о распространенности и глубине дефицита тех или иных микронутриентов в структуре питания различных групп детского и взрослого населения различных регионов России.

Физико-химические формы и свойства входящих в состав этих смесей витаминов и минеральных солей подобраны таким образом, чтобы обеспечить их максимальную сохранность, технологическую и органолептическую сочетаемость с обогащаемыми этими смесями продуктами питания.

Закладка витаминов и минеральных веществ в обогащающие смеси осуществляется с учетом накопленных Институтом питания РАМН и компанией «Валетек Продимпэкс» данных об их сохранности в процессе изготовления и хранения этих смесей, а также обогащения и последующего хранения обогащенного продукта с тем, чтобы в соответствии с принятыми в большинстве стран мира требованиями средняя рекомендуемая порция обогащенного продукта обеспечивала от 20 до 50 % суточного потребления обогащающих этот продукт микронутриентов.

Наряду с разработкой и производством витаминно-минеральных обогащающих смесей, специалистами Института питания и компанией «Валетек Продимпэкс» организовано промышленное производство серии готовых продуктов питания, обогащенных набором недостающих микронутриентов, в том числе витаминами С, А, Е, D, В₁, В₂, В₆, В₁₂, ниацином, фолиевой кислотой, пантотеновой кислотой,

биотином, β -каротином, железом, кальцием, магнием, йодом, для их широкого использования в питании организованных коллективов и домашних условиях.

Эти продукты, как и перечисленные выше поливитаминные и витаминно-минеральные добавки, прошли успешные клинические испытания, сертифицированы и рекомендованы Министерством здравоохранения РФ и Департаментом Госсанэпиднадзора Минздрава РФ к широкому использованию в пищевой промышленности, питании детского и взрослого населения.

Высокая эффективность разработанных Институтом питания и компанией «Валетек Продимпэкс» премиксов, обогащенных ими продуктов питания подтверждены многочисленными апробациями на обширных группах детского и взрослого населения с прямой аналитической демонстрацией их положительного влияния на общепринятые показатели обеспеченности организма соответствующими микронутриентами и состояние здоровья обследуемых контингентов.

Одобренная Правительством Российской Федерации в августе 1998 г. Концепция государственной политики в области здорового питания населения России рассматривает развитие производства обогащенных микронутриентами продуктов питания в качестве важнейшей и первоочередной меры, от которой решающим образом зависит улучшение питания и здоровья детского и взрослого населения России.

На необходимость решительных мер, направленных на профилактику заболеваний, связанных с дефицитом микронутриентов, указывает Постановление Правительства Российской Федерации от 5.10.99 г. № 1119, подписанное Президентом Российской Федерации. В настоящее время рассматриваемые проблемы нутрициологии имеют государственное значение и отмечены как приоритетные в Программе фундаментальных научных исследований на период 2021-2030 гг, направленной на формирование здорового образа жизни (Распоряжение Правительства РФ №3684-р от 31.12.2020 г.).

Естественно, что решение вопросов обогащения пищевой продукции незаменимыми нутриентами и производство специализированных продуктов должны основываться на фундаментальных данных современной науки о питании и роли отдельных пищевых веществ в поддержании здоровья и жизнедеятельности человека, потребности организма в отдельных пищевых веществах и энергии, реальной структуре питания и фактической обеспеченности витаминами, макро- и микроэлементами населения, многолетнем опыте по разработке, производству, использованию и оценке эффективности рассматриваемой продукции в нашей стране и за рубежом, обобщенном в ряде международных документов, и, прежде всего, в «Общих принципах добавления эссенциальных нутриентов к продуктам питания» Комиссии Codex Alimentarius FAO/ВОЗ.

Указанное обстоятельство представляется тем более важным, что за последние годы в разработку, производство и продвижение на рынке обогащенных микронутриентами продуктов питания и биологически активных добавок, наряду с опытными и грамотными профессионалами, оказались вовлеченными люди, движимые преимущественно коммерческим интересом, не имеющие достаточных знаний и нужного опыта ни в науке о питании, ни в технологии производства пищевых продуктов.

Авторы надеются, что ознакомление с содержанием справочного пособия поможет более взвешенному и эффективному решению рассматриваемых проблем.

ГЛАВА 1. ВИТАМИНЫ И ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА

1.1. Жирорастворимые витамины

Витамин А.

К витаминам группы А относят соединения, производные β -иона, обладающие биологической активностью ретинола. Наиболее важными и широко распространенными из них являются **ретинол** (витамин А₁, витамин А₁-спирт, аксерофтол), **ретиаль** (ретиальдегид, витамин А₁-альдегид) и **ретиновая кислота** (витамин А-кислота).

В животных тканях ретинол чаще всего встречается в виде сложного эфира с пальмитиновой кислотой — ретинилпальмитата. Все формы витамина А находятся в организме, как правило, в транс-форме, за исключением присутствующего в сетчатке глаза 11-цис-ретиная.

Провитаминами А являются некоторые каротиноиды, из которых наибольшей биологической активностью обладает β -каротин, расщепляемый каротин-диоксигеназой кишечника с образованием двух молекул ретиная.

Функции витамина А в организме связаны с процессами размножения и роста, дифференцировки эпителиальной и костной ткани, поддержания иммунологического статуса и функции зрения (фоторецепции).

Роль витамина А в процессах размножения опосредована его влиянием на развитие сперматогенного эпителия и плаценты.

Значение витамина А для дифференцировки и развития эпителиальных тканей обусловлено функциями образующейся из него ретиновой кислоты, являющейся гормональной формой этого витамина. Кроме того, в форме ретинилфосфата витамин А участвует в переносе остатков сахаров (фруктозы, маннозы) при синтезе гликопротеидов клеточной мембраны. Этими же механизмами может объясняться значение витамина А для иммунной системы.

Необходимость витамина А для зрения определяется его участием в построении зрительного пигмента **родопсина**, представляющего собой комплекс белка **опсина с 11-цис-ретиналем**.

Распад этого комплекса под влиянием поглощенного кванта света играет существенную роль в механизме возникновения зрительного ощущения, а ресинтез родопсина и увеличение его содержания в сетчатке обеспечивает адаптацию глаза к пониженной освещенности (темновая адаптация).

Биологическую активность витамина А выражают в международных единицах (МЕ) или ретиноловых эквивалентах (мг или мкг ретинола). 1 МЕ витамина А соответствует биологической активности 0,3 мкг ретинола или 0,344 мкг ретинилацетата, эфира ретинола и уксусной кислоты. Биологическая активность ретиналя равна активности ретинола. Ретиноевая кислота обладает лишь частичной активностью витамина А: поддерживает дифференцировку эпителия и рост животных, но не активна в процессах размножения и фоторецепции. В то же время в процессах клеточной дифференцировки активность ретиноевой кислоты может в 10 раз превышать активность ретинола.

В соответствии с правилами номенклатуры Международного союза прикладной и аналитической химии, витамин А и его дериваты объединяются общим термином «ретиноиды». Однако с медико-биологической точки зрения более правильно относить к витамину А только ретинол, его эфиры и ретиналь, способных осуществлять все функции этого витамина, оставляя термин «**ретиноиды**» для ретиноевой кислоты и ее многочисленных синтетических производных.

Функции ретиноевой кислоты в процессах роста и дифференцировки реализуются через ее взаимодействие со специфическими ядерными рецепторами белковой природы.

Всасывание витамина А и каротина происходит в тонком кишечнике с участием желчи, обеспечивающей их эмульгирование. Эфиры ретинола подвергаются в просвете кишечника ферментативному гидролизу до свободного ретинола, который в процессе всасывания вновь этерифицируется в стенке кишечника, образуя ретинилпальмитат. Основным депо витамина А в организме является печень,

содержащая значительные количества этого витамина, главным образом, в форме ретинилпальмитата. Свободный ретинол присутствует в печени лишь в небольших количествах, но при необходимости освобождается из эфирносвязанной формы и секретируется в кровоток в комплексе со специфическим **ретинолсвязывающим белком (РСБ)**.

РСБ — белок с молекулярным весом около 22 000 — обеспечивает солюбилизацию гидрофобной молекулы ретинола, защиту ее от окисления, транспорт ретинола кровью и его направленный перенос в ткани. Клетки тканей и органов-мишеней витамина А имеют на своей поверхности специфические рецепторы, взаимодействующие с комплексом ретинол - РСБ и обеспечивающие избирательное поступление ретинола в эти клетки. Одновременно связывание ретинола с РСБ защищает ткани и клетки организма от сильного мембранолитического действия ретинола, которым тот обладает в свободной, не связанной с белками форме. В плазме крови РСБ образует комплекс с более крупной молекулой тироксин-связывающего преальбумина (молекулярный вес 53 000), что предохраняет РСБ от почечной фильтрации и потери с мочой.

В организме ретинол окисляется в ретиналь и ретиноевую кислоту с помощью соответствующих дегидрогеназ. Ретиналь легко подвергается обратимому энзиматическому восстановлению в ретинол, в то время как его окисление в ретиноевую кислоту необратимо.

Действующие в Российской Федерации нормы потребления витамина А составляют для мужчин 900, женщин — 800 мкг рет. экв. /сутки. В период беременности и кормления грудью эти нормы повышаются соответственно до 1200 и 1400. Физиологическая потребность для детей от 400 до 1000 мкг рет. экв./сутки.

Недостаточность витамина А приводит к тяжелым нарушениям со стороны многих органов и систем, в основе чего лежит генерализованное поражение эпителия, выражающееся в метаплазии и кератинизации.

Особенно характерны поражения кожных покровов (сухость кожи, фолликулярный гиперкератоз, предрасположенность к пиодермии, фурункулезу и т. п.), дыхательных путей (склонность к ринитам, ларинготрахеитам, бронхитам,

пневмониям), желудочно-кишечного тракта (диспептические расстройства, нарушение желудочной секреции, склонность к гастритам, колитам), мочевыводящих путей (склонность к пиелитам, уретритам, циститам). Легкие и умеренные формы недостаточности витамина А сопровождаются нарушениями темновой адаптации (гемералопия) конъюнктивитами и сухостью роговицы (ксерофтальмия). Тяжелые формы дефицита могут приводить к кератомалации, перфорации роговицы и слепоте. Нарушения барьерной функции эпителия и иммунного статуса организма ведут к снижению устойчивости к инфекциям.

Витамин А содержится, главным образом, в продуктах животного происхождения, из которых наиболее богаты, мг/100 г.: печень животных (4-8) и рыб (4—8; 20-30 мг/100 мл рыбьего жира), сливочное масло (0,6), сметана (0,20-0,25), сыры (0,1-0,3), куриные яйца (0,25). Содержание витамина А в молоке невелико. К числу растительных продуктов, богатых провитамином А— β -каротином, относятся морковь, сладкий перец, зеленый лук, салат, плоды шиповника и облепихи (1-10 мг/100 г), однако для его усвоения из этих источников необходимо обязательное присутствие животного жира или растительного масла.

Обычная тепловая обработка мало влияет на содержание витамина А в продуктах питания. Неправильное хранение пищевых жиров, сопровождающееся их окислением, ведет к значительному снижению содержания витамина.

Недостаточное потребление животных и растительных продуктов, богатых витамином А, служит одной из причин его дефицита. Дефицит витамина А усугубляется при недостаточном потреблении белка, ведущем к нарушению синтеза в печени ретинолсвязывающего белка и транспорта ретинола. Вторичная, эндогенная недостаточность витамина А может возникать при нарушении секреции желчи, всасывания липидов, поражениях слизистой оболочки кишечника или гепатобилиарной системы (хронические энтериты, энтероколиты, гепатиты, ангиохолиты и др.).

Важнейшими функциональными тестами обеспеченности организма витамином А являются исследования темновой адаптации и полей зрения, умень-

шающихся уже на ранних стадиях А-гиповитаминоза, а также электроретинография сетчатки глаза, биомикроскопия роговицы и др.

В качестве прямого биохимического теста исследуют концентрацию ретинола в сыворотке крови, которая в норме составляет от 30 до 80 мкг/100 мл. Снижение ее до 20 мкг/100 мл сопровождается развитием фолликулярного гиперкератоза, дальнейшее падение до 5-15 мкг/100 мл ведет к уменьшению темновой адаптации и патологическому изменению электроретинограммы. Поскольку запасы витамина А в печени способны в течение длительного времени поддерживать концентрацию ретинола в сыворотке крови в пределах нормы даже при недостаточном поступлении этого витамина с пищей, определение концентрации ретинола в сыворотке является необъективным показателем его запасов в печени и уровня потребления с пищей. В связи с этим для определения последнего показателя более пригодны методы прямого исследования фактического рациона

Содержание ретинола в биологических объектах определяют спектрофотометрически — по поглощению при 325 нм, колориметрически — по реакции с треххлористой сурьмой (реакция Карр - Прайса), дающей с ретинолом синее окрашивание с максимумом поглощения при 620 нм, а также спектрофлуориметрически — при максимумах возбуждения и испускания флуоресценции 340 и 490 нм.

В настоящее время для количественного определения индивидуальных форм витамина А широко используют методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЖХ).

Препараты витамина А применяют для профилактики и лечения А-витаминной недостаточности, в комплексной терапии ряда заболеваний, в частности, при псориазе, туберкулезе кожи, хронических бронхо-легочных заболеваниях. В последние годы ретиноевая кислота и некоторые ее производные (ретиноиды) находят применение в качестве канцеростатического средства при некоторых формах злокачественных новообразований. Это действие связано со способностью ретиноевой кислоты стимулировать дифференцировку эпителиальной ткани.

В дозах, существенно превышающих физиологическую потребность, витамин А способен вызывать **гипервитаминоз**, что обусловлено наличием у ретинола выраженного мембранолитического действия и способности индуцировать деструкцию хрящевой ткани. Случаи тяжелой интоксикации витамином А наблюдались при приеме в пищу большого количества продуктов, богатых этим витамином: печени белого медведя, тюленя, а также при приеме его концентрированных препаратов в терапевтических целях или по ошибке и незнанию. Острый гипервитаминоз возникает у взрослых при приеме 1-6 млн МЕ, детей — 300-600 тыс. МЕ витамина А; хронический — у взрослых при приеме 100— 500 тыс. МЕ, детей — 50-100 тыс. МЕ в день на протяжении нескольких месяцев. Верхний допустимый уровень потребления – 3000 мкг рет. экв./сутки.

Витамин D.

К витаминам группы D (кальциферолам) относятся стероидные соединения, производные 9,10-секохолестана, обладающие антирахитической активностью.

Отличительной особенностью химической структуры кальциферолов является наличие в их молекуле циклопентанпергидрофенантренового ядра с разомкнутым кольцом В, трех сопряженных двойных связей в положениях 10 (19), 5 и 7, а также гидроксильной группы у атома С₃. Индивидуальные кальциферолы отличаются друг от друга структурой боковой цепи. Важнейшими представителями этой группы являются **холекальциферол** (витамин D₃) и **эргокальциферол** (витамин D₂).

Кальциферолы — бесцветные кристаллические соединения, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в жирах и органических растворителях (спирт, эфир и др.), обладают характерным максимумом поглощения при 265 нм (молярный коэффициент экстинкции 18 300). Кальциферолы весьма чувствительны к действию света и кислорода воздуха, особенно при нагревании. В связи с этим препараты кальциферолов следует хранить на холоде, в темном стекле, под вакуумом или инертным газом.

Кальциферолы образуются в результате фотоизомеризации соответствующих провитаминов под действием ультрафиолетового излучения. Провитамином

холекальциферола является **7-дегидрохолестерин**, образующийся в организме из холестерина; провитамином эргокальциферола — **эргостерин**, основным источником которого являются дрожжи. Эргостерин служит основой промышленного получения витамина D₂. Холекальциферол образуется в организме из 7-дегидрохолестерина при облучении кожи солнечным или искусственным ультрафиолетовым светом с длиной волны 280-320 нм. Как и при химическом синтезе, продуктом непосредственной фотохимической реакции при облучении 7-дегидрохолестерина является прехолекальциферол (превитамина D₃), который затем превращается в холекальциферол в результате изомеризации при температуре тела. Кроме того, кальциферолы поступают в организм с пищей и в виде медицинских препаратов, применяемых с профилактической или лечебной целью.

Основные функции кальциферолов в организме связаны с поддержанием **гомеостаза кальция и фосфора**, осуществлением процессов **минерализации и ремоделирования (перестройки) костной ткани**.

Имеющиеся данные позволяют указать три процесса, непосредственное участие в которых витамина D может считаться достаточно обоснованным:

1. Всасывание кальция и неорганического фосфата в кишечнике;
2. Мобилизация кальция из скелета путем резорбции пред образованной костной ткани;
3. Реабсорбция кальция в почечных канальцах.

Хотя основным патоморфологическим проявлением недостаточности витамина D является нарушение минерализации костной ткани, тем не менее убедительные доказательства непосредственного участия этого витамина в процессах кальцификации отсутствуют. По мнению ряда исследователей, дефекты минерализации при рахите имеют вторичный характер и обусловлены снижением концентрации кальция и неорганического фосфата в плазме крови вследствие нарушения находящихся под контролем витамина D процессов всасывания этих элементов в кишечнике, их мобилизации из костной ткани и реабсорбции в почках.

Сказанное не исключает возможного участия витамина D в переносе кальция и фосфора к участкам кальцификации в костной ткани, а также образовании и созревании ее органической матрицы, однако непосредственное участие кальциферолов в этих процессах нуждается в более строгих доказательствах.

Кальциферолы выполняют свои специфические функции в обмене веществ в форме образующихся из них активных метаболитов, важнейшими из которых являются синтезирующийся в печени **25-оксикальциферол (25(OH)D)**, в почках **1,25-диоксикальциферол (1,25(OH)₂D)** и **24,25-ди-оксикальциферол (24,25(OH)₂D)**.

Кальциферолы всасываются в тонком кишечнике и с хиломикронами поступают в печень, где подвергаются гидроксилированию, в результате которого холекальциферол превращается в 25-оксихолекальциферол (25(OH)D₃), а эргокальциферол — соответственно в 25-оксиэргокальциферол (25(OH)D₂). Это превращение катализирует **25-гидроксилаза витамина D**. 25-оксихолекальциферолы являются основной транспортной формой кальциферолов в организме. На их долю приходится большая часть кальциферолов, циркулирующих в крови. В норме концентрация 25-оксикальциферолов в плазме крови составляет 20-40 нг/мл, снижаясь при рахите до 0-10 нг/мл и повышаясь у лиц, получающих высокие дозы витамина D, до 100-1000 нг/мл. В плазме крови 25(OH)D, как и другие формы этого витамина, переносится специфическим транспортным белком **транскальцифрином**.

В почках из 25(OH)D₃ образуются **1,25(OH)₂D₃** и **24,25(OH)₂D₃**. Первое превращение катализирует 1α-гидроксилаза 25(OH)D, второе — 24-гидроксилаза 25(OH)D₃. Аналогичным образом из 25(OH)D₂ образуются 1,25(OH)₂D₂ и 24,25(OH)₂D₂. 1,25(OH)₂D₃ является наиболее активной формой витамина D₃, непосредственно ответственной за стимуляцию всасывания Ca и P в кишечнике и их мобилизацию из скелета. Биологическая активность 1,25(OH)₂D₃ по этим показателям в 10 раз превышает активность исходного витамина D₃. Образование 1,25(OH)₂D₃ в организме регулируется в соответствии с потребностями

организма в кальции и фосфоре, что играет важную роль в поддержании гомеостаза этих элементов и постоянной концентрации кальция в плазме крови.

Важнейшим регулятором, активизирующим синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, является **паратгормон**. Уменьшение концентрации Са в крови при его недостаточном поступлении или усиленной утилизации стимулирует секрецию паратгормона, который активизирует в почках 1α -гидроксилазу, следствием чего является увеличение синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, усиливающего подачу Са в кровоток за счет увеличения его всасывания в кишечнике и мобилизации из скелета. При чрезмерном повышении концентрации Са в крови события развиваются в обратном направлении.

Работа этой регуляторной системы, действующей по механизму обратной связи, обеспечивает поддержание постоянной концентрации Са крови и интеграцию разнонаправленных процессов его обмена, а также адаптацию организма к различному поступлению Са с пищей.

Наряду с паратгормоном, активизирующее влияние на синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ оказывают **эстрогены, пролактин, гормон роста и инсулин**, а также недостаток в рационе Са и Р. Избыточное поступление Са и Р с пищей подавляет синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. При торможении синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ вместо него в почках из $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ образуется $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Стимулируя всасывание Са и Р в кишечнике так же эффективно, как $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в отличие от $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не оказывает резорбцирующего действия на кость, но, наоборот, стимулирует процессы остеогенеза и минерализации костной ткани. В норме у здорового человека основной формой активных диоксипроизводных витамина D в крови является $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, концентрация которого составляет 0,6-3,0 нг/мл. Концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в крови существенно ниже и в норме составляет 20-50 пг/мл.

Наряду с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ известны и другие метаболиты витамина D, в частности: 25,26-диоксихолекальциферол, 1,24,25-триоксихолекальциферол, 25,23-лактон 25-оксихолекальциферола и др.

Конкретный механизм действия витамина D на молекулярном уровне до конца не расшифрован. При недостатке витамина D нарушается всасывание Ca и P в кишечнике как в результате снижения проницаемости слизистой кишечника для кальция, так и нарушения активного энергозависимого транспорта этого иона против концентрационного градиента.

В соответствии с современными представлениями, образующийся из витамина D активный метаболит $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ представляет собой гормон, который, подобно другим стероидным гормонам, регулирует на генетическом уровне биосинтез белков, ответственных за реализацию стимулирующего влияния этого витамина на всасывание кальция, и другие свойственные витамину D эффекты. В пользу этой концепции, в соответствии с которой сам витамин D, как и витамин A, рассматривается как прогормон, свидетельствует о наличии в клетках органов-мишеней витамина D высокоспецифичных внутриклеточных рецепторов его гормональной формы, обеспечивающих ее перенос к соответствующим участкам ядерного хроматина, что влечет за собой запуск транскрипции гормончувствительных генов и синтез кодируемых ими белков.

Первичный эффект $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ может быть связан также с модификацией физико-химических свойств мембраны всасывающих клеток, создающей необходимые условия для транспорта кальция.

Для определения витамина D и его метаболитов используют методы высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с методами радиоконкурентного связывания

Кальциферолы и продукты их обмена не накапливаются в органах и тканях в значительных количествах, за исключением жировой ткани, которая способна их депонировать. Кальциферолы выводятся из организма, главным образом, с калом в неизменном виде или в форме лишенных антирахитической активности окисленных продуктов типа желчных кислот и их конъюгатов.

Биологическая активность витаминов группы D измеряется в международных (интернациональных) единицах (МЕ). 1 МЕ соответствует антирахитической активности 0,025 мкг кристаллического эрго- или холекальциферола. Соответственно этому, 1 мкг эрго- или холекальциферола содержит 40 МЕ витамина D.

Биологическая активность эргокальциферола и холекальциферола для человека и большинства животных одинакова, за исключением цыплят и некоторых видов южноамериканских человекообразных обезьян, в отношении которых активность холекальциферола в несколько раз превышает активность эргокальциферола. Биологическая активность 25-оксикальциферолов в 1,5-2 раза, а 1,25-дioxикальциферолов — в 5-10 раз превышает активность исходных кальциферолов.

Потребность человека в витамине D точно не установлена. При достаточной и регулярной инсоляции эта потребность может обеспечиваться за счет фотохимического образования холекальциферола в коже.

Широкая вариабельность размеров эндогенного синтеза витамина D затрудняет установление рекомендуемых величин его потребления. В соответствии с действующими в настоящее время в Российской Федерации нормами 2021 г. физиологическая потребность этого витамина для взрослых – 15 мкг/сутки (600 МЕ), лиц старше 65 лет – 20 мкг/сутки (800 МЕ), детей - от 10 до 15 мкг/сутки.

Увеличение размеров адекватного потребления витамина D для пожилых людей обусловлено снижением его эндогенного синтеза из-за уменьшения в этом возрасте инсоляции, а также повышенной склонностью пожилых людей к костным переломам.

Содержание витамина D в продуктах питания невелико. Им богат жир печени некоторых рыб: трески (50-850 МЕ/мл), тунца (40 000-60 000 МЕ/мл) и др. Однако при добавлении витамина D в рацион сельскохозяйственных животных, в частности, цыплят, содержание кальциферолов в их мясе и других продуктах

может возрастать и быть источником витамина D для человека. В ряде стран источником витамина D является маргарин, специально обогащаемый этим витамином.

Недостаточное образование или поступление в организм витамина D является одной из причин рахита. Нарушение синтеза 1,25-диоксикальциферолов в почках является причиной ренальных остеодистрофий при хронической почечной недостаточности. Нарушение обмена кальциферолов, обусловленное генетическим дефектом синтеза 1,25-диоксихолекальциферола, лежит в основе врожденного витамин D-зависимого рахита, не поддающегося лечению обычными дозами витамина D.

Для оценки обеспеченности человека витамином D исследуют концентрацию Са и Р, а также **25-оксикальциферолов** в сыворотке или плазме крови.

Витамин D широко применяется для профилактики и лечения рахита, а также в комплексной профилактике остеопороза, в сочетании с кальцием и рядом других витаминов.

Для лечения врожденного витамин D-зависимого рахита, а также ренальных остеодистрофий используют препараты 1,25-диоксихолекальциферола, а также его синтетического аналога **1 α -оксихолекальциферола**.

Кальциферолы в дозах, существенно превышающих физиологическую потребность, обладают высокой токсичностью, вызывая развитие **D-гипервитаминоза** с гиперкальциемией и кальцификацией внутренних органов и тканей: почек, аорты, сердца, что ведет к необратимым нарушениям их функции и, в наиболее тяжелых случаях, может служить причиной летального исхода. Выраженные клинические симптомы D-гипервитаминоза, обнаруживаются обычно при приеме от 1 до нескольких млн МЕ витамина D. Большие различия в индивидуальной чувствительности к токсическому действию кальциферолов и наличие у части детей повышенной чувствительности к этому действию не позволяют надежно установить предельно допустимую дозу этого витамина. В связи с этим большинство

исследователей полагают, что за исключением особых случаев лечения витамин D-зависимых или резистентных форм рахита потребление витамина D, учитывая все источники его поступления, не должно превышать 400-1200 МЕ в сутки. Справочные величины пищевого потребления (Dietary Reference Intakes) США устанавливают верхний предел безопасного потребления витамина D за счет всех его источников на уровне 50 мкг (2000 МЕ) в сутки. Такие же критерии приняты в нашей стране

Витамин Е.

К группе витамина Е относятся метильные производные токола и токотриенола, обладающие биологической активностью **α -токоферола**. Название токоферолы относится только к метилтоколам и, таким образом, не идентично более широкому термину «витамин Е».

Токол, лежащий в основе структуры токоферолов, является в химическом отношении 2-метил-2(4',8',12'-триметилтридецил)-хроман-6-олом, т. е. 6-оксихроманом, замещенным в положении 2 метильной группой и боковой насыщенной изопреноидной цепочкой из 16 атомов углерода. Индивидуальные токоферолы, обозначаемые греческими буквами α , β , γ и σ , отличаются друг от друга количеством и положением метильных заместителей в ароматическом кольце 6-оксихромана. Важнейший из них α -токоферол является 5,7,8-триметилтоколом, содержащим CH_3 -группы во всех свободных положениях ароматического кольца: 5, 7 и 8.

В молекуле токоферолов имеются три асимметрических центра — атомы углерода в положениях 2 хроманового кольца, 4' и 8' — в боковой цепи. В связи этим для каждого токоферола возможны 8 оптических изомеров и 4 рацемата. Природный α -токоферол имеет R- (или D-) конфигурацию у всех асимметрических центров и является, таким образом, 2R,4'R,8'R- α -токоферолом. Для его обозначения рекомендуется термин R,R,R- α -токоферол. Иногда его обозначают также 2D,4'D,8'D- α -токоферол, D- α -токоферол, d- α -токоферол или просто α -токоферол.

Синтетический α -токоферол, получаемый с использованием природного фитола, представляет собой смесь двух эпимеров: R,R,R- α -токоферола и 2S,4'R,8'R- α -токоферола (2-эпи- α -токоферола) и обозначается как 2-амбо- α -токоферол.

Полностью рацемическая смесь всех 8 стереоизомеров, образующаяся при синтезе α -токоферола с использованием синтетического изофитола, обозначается как полностью рацемический α -токоферол, DL- α -токоферол или dl- α -токоферол.

При комнатной температуре токоферолы представляют собой светло-желтые, прозрачные масла. Некоторые из них при низкой температуре кристаллизуются. Токоферолы нерастворимы в воде, хорошо растворимы в органических растворителях (хлороформе, эфире, гексане, петролейном эфире), несколько хуже — в ацетоне и спирте. Токоферолы устойчивы к действию кислот, щелочей и нагреванию, чувствительны к ультрафиолетовому свету, кислороду воздуха, другим окислителям, которые превращают их в соответствующие хиноны. В вакууме и атмосфере инертного газа стабильны при нагревании до 100 °С.

Токоферолы обладают характерным для 6-оксихромана максимумом поглощения света в области 292-298 нм. Растворы токоферолов в спирте, гексане и других органических растворителях обладают интенсивной флуоресценцией с максимумом возбуждения при 295 нм и излучения при 320-340 нм.

Токоферолы легко образуют сложные эфиры с различными кислотами, которые, полностью сохраняя биологическую активность, отличаются значительно большей устойчивостью к окислению и, как правило, представляют собой кристаллические вещества. Важнейшими из них являются **α -токоферилацетат** (D- α -токоферилацетат) — эфир природного α -токоферола и уксусной кислоты, а также **DL- α -токоферилацетат** — уксуснокислый эфир синтетического DL- α -токоферола.

Токоферолы легко вступают во взаимодействие со свободными радикалами и активными формами кислорода, чем определяются их антиоксидантные свойства — способность тормозить свободнорадикальные процессы перекисного окисления органических соединений, в частности ненасыщенных жирных кислот, молекулярным кислородом.

Токоферолы широко распространены в природе. Они присутствуют во всех тканях организма, где обнаруживаются, главным образом, в липопротеиновых мембранах клеток и субклеточных органелл.

Токоферолы выполняют в живых тканях роль биологических антиоксидантов, инактивирующих свободные радикалы и тем самым препятствующих развитию свободнорадикальных процессов перекисного окисления ненасыщенных липидов. Поскольку ненасыщенные липиды являются важнейшим компонентом биологических мембран, эта функция токоферолов имеет большое значение для поддержания структурной целостности и функциональной активности липопротеиновых мембран клеток и субклеточных органелл.

В стабилизирующем действии токоферолов на биологические мембраны существенная роль принадлежит физико-химическому взаимодействию между боковой изопреноидной цепочкой молекулы токоферолов и углеводородной цепью полиненасыщенных жирных кислот, в частности арахидоновой, входящих в состав мембранных фосфолипидов.

Таким образом, функциональная роль и механизм действия витамина Е predeterminedены его химической структурой и свойствами. Наличие изопреноидной цепи придает токоферолам липидорастворимость и способность локализоваться в мембранах клеток и субклеточных органелл, а наличие фенольного гидроксила в хромановом кольце предопределяет его свойства биологического антиоксиданта и способность тормозить свободнорадикальное окисление мембранных фосфолипидов.

Наряду с защитой от окислительного повреждения клеточных и субклеточных мембран, важнейшей функцией витамина Е является торможение свободнорадикального **окисления липопротеидов** — процесса, которому в настоящее время придается ведущая роль в патогенезе **атеросклероза** и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний.

Другим объектом, в защите которого от окисления активными формами кислорода витамин Е принимает участие совместно с другими антиоксидантами: **аскорбиновой кислотой, глутатионом и (или) α -липоевой кислотой** — являются

белки с функционально активными тиоловыми группами и остатками метионина, легко поддающимися окислению. Исключительно важным окислительным процессом, находящимся под контролем витамина Е, является окисление арахидоновой кислоты до метаболически высокоактивных продуктов - простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. С этим связано влияние, оказываемое витамином Е на **агрегацию тромбоцитов**, хемотаксис фагоцитов, освобождение интерлейкина-1 из макрофагов и тем самым — на весь каскад иммунных реакций.

Наряду с этим имеются данные о возможной вовлеченности витамина Е в процессы, связанные с биосинтезом нуклеиновых кислот и экспрессией генов, а также обменом веществ в митохондриях.

Функция токоферолов как биологических антиоксидантов тесно взаимосвязана с функциями других компонентов антиоксидантной системы организма, в частности селена, входящего в состав глутатионпероксидазы, восстанавливающей гидроперекиси ненасыщенных жирных кислот и других органических соединений.

Недостаточность витамина Е у взрослых людей встречается довольно редко и, как правило, обусловлена нарушениями всасывания токоферолов (при стеаторее, удалении части тонкого кишечника и т. п.). Эндогенный дефицит витамина Е возникает при **абеталипопротеидемии** — наследственном заболевании, обусловленном генетическим дефектом синтеза и секреции β -липопротеидов, осуществляющих транспорт токоферолов из печени к другим тканям.

Поскольку плацента плохо пропускает токоферолы к плоду, то недостаточность витамина Е часто наблюдается у новорожденных детей, находящихся на искусственном вскармливании.

Недостаток витамина Е у недоношенных, усугубляемый оксигенацией, может быть причиной анемии, ретинопатии и нарушений зрения (супралентальная фиброплазия), бронхо-пульмональной дисплазии, внезапной гибели новорожденных. Поскольку коровье молоко более бедно токоферолами, чем женское, то включение токоферола в комплексную терапию недоношенных и обогащение им

смесей для искусственного вскармливания является важным мероприятием в профилактике указанных нарушений.

У животных недостаток витамина Е ведет к дегенерации зародышевого эпителия семенников, снижению подвижности сперматозоидов, резорбции плодов, мышечной дистрофии, энцефаломалиции и эксудативному диатезу, накоплению в тканях пигмента липофусцина В основе этих проявлений лежат биохимические нарушения, обусловленные выпадением специфических функций витамина Е в организме, в частности, усиление перекисного окисления мембранных липидов, ведущее к повреждению клеточных и субклеточных мембран. Этот дефект лежит в основе таких ярких проявлений недостаточности витамина Е, как усиление чувствительности эритроцитов к перекисному гемолизу, утрата саркоплазматическим ретикулулом способности к аккумуляции и удержанию ионов Ca^{+2} , что ведет к нарушению работы мышц, выходу в кровь тканевых ферментов.

Биологическая активность витамина Е измеряется в мкг R,R,R-α-токоферола (токофероловых эквивалентах) или в международных единицах (МЕ), соответствующих активности 1 мг DL-α-токоферилацетата, введенного per os в тесте по предотвращению резорбции плода у крыс, лишенных витамина Е. Активность природного α-токоферола на 40 % выше активности синтетического DL-α-токоферола.

Природный α-токоферол является наиболее активным из всех токоферолов. Биологическая активность β-, γ - и σ-токоферолов составляет соответственно 20-30, 10 и 1 % активности α-токоферола. Биологическая активность токотриенолов существенно, в 5-10 раз, уступает активности соответствующих токоферолов.

Суммарную активность витамина Е при расчете его содержания в продуктах питания выражают в α-токофероловых эквивалентах, равных по активности 1 мкг природного R,R,R-α-токоферола. Поскольку последний нестабилен, в качестве стандарта для определения биологической активности рекомендуется использовать эфир природного α-токоферола, т. е. D-α-токоферилацетат.

Наряду с токоферолами способностью полностью или частично предотвращать проявления недостаточности витамина Е обладают синтетические

антиоксиданты, используемые для защиты жиров и других пищевых продуктов от окислительной порчи, в частности бутилокситолуол. Эти соединения не включаются в понятие и расчет α -токоферолового эквивалента.

Из продуктов наиболее богаты токоферолами, мг/100 г: растительные масла, особенно кукурузное (40-80), хлопковое (50-100) и из пшеничных зародышей (100-400). Большая часть суммарного содержания токоферолов в подсолнечном масле приходится на **α -токоферол** (80 %), в кукурузном и соевом — на **γ -токоферол** (60-80 %). Продукты животного происхождения бедны витамином Е: сливочное масло — 1 мг/100 г, мясо и сало — 0,6 мг/100 г, молоко — 0,09 мг/100 г.

Физиологическая потребность в витамине Е для взрослых — 15, детей — от 3 до 15 мг ток. экв. /сутки. Потребность в витамине Е возрастает с увеличением потребления ПНЖК и степенью их ненасыщенности, составляя 0,4 – 0,6 мг ток. экв. α -токоферола на каждый 1 г ПНЖК.

Одним из основных методов оценки обеспеченности человека витамином Е является определение концентрации токоферолов в сыворотке или плазме крови. Обычно для этого используют спектрофлуориметрические методы и методы высокоэффективной жидкостной хроматографии, обладающие высокой точностью и чувствительностью.

В норме концентрация токоферолов в сыворотке крови составляет 0,8-1,5 мг/100 мл, снижаясь при дефиците витамина Е. Проявления недостаточности витамина Е обычно обнаруживаются при концентрации токоферолов ниже 0,5 мг/100 мл. У новорожденных и особенно у недоношенных детей концентрация токоферолов бывает снижена до 0,2-0,4 мг/100 мл.

В качестве функциональных методов оценки обеспеченности организма витамином Е исследуют экскрецию с мочой креатина и чувствительность эритроцитов к перекисному гемолизу в изотонической среде. Оба эти показателя существенно возрастают при дефиците витамина Е.

В этих же целях предложено исследовать методом газовой хроматографии содержание в выдыхаемом воздухе пентана и этана, количество которых при де-

фиците витамина Е возрастает вследствие перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот.

Медицинская промышленность получает природные токоферолы путем выделения их из растительных масел, а синтетические — конденсацией метилзамещенных п-гидрохинонов с фитолом или изофитолом.

Препараты токоферолов применяют для профилактики и лечения недостаточности витамина Е, в частности, для профилактики и лечения анемии и бронхопульмональной дисплазии у недоношенных, появляющихся на свет с крайне низким уровнем этого витамина в крови и тканях. Имеются сообщения об успешном применении α -токоферола для профилактики самопроизвольных аборт у женщин, при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, мышечной дистрофии, перемежающейся хромоты, бронхиальной астмы, склеродермии, тромбофлебита, облитерирующего эндартериита.

Токоферолы практически не токсичны, но в высоких дозах (300-800 мг/сут) могут вызывать побочные эффекты, в частности, тормозить агрегацию тромбоцитов и замедлять свертывание крови. В последние годы это свойство высоких доз α -токоферола используется в качестве одного из средств вторичной профилактики инфарктов и инсультов при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Верхний безопасный предел потребления витамина Е за счет всех его источников, в том числе биологически активных добавок и фармацевтических препаратов, составляет по рекомендациям, действующим в США (Dietary Reference Intakes, USA, 2000), 1000 мг в сутки.

Витамин К.

К витаминам группы К относятся 2-метил-1,4-нафтохинон (менадион, витамин К₃) и его производные, обладающие биологической активностью филлохинона. Отдельные представители этой группы различаются друг от друга отсутствием или наличием природой боковой цепочки в положении 3 нафтохинонового кольца.

Важнейшими из них являются 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон (филлохинон, витамин К₁), содержащий фитильную боковую цепочку с одной двойной связью, и различные менахиноны, соединения ряда витамина К₂ с ненасыщенной полиизопrenoидной боковой цепью, содержащей различное число изопренильных остатков, в частности, менахинон-4 (МК-4) с 4 изопренильными остатками в боковой цепи. Все природные соединения этой группы не растворимы в воде, хорошо растворяются в органических растворителях, легко окисляются кислородом воздуха.

Витамин К₁ (филлохинон) синтезируется в растениях, менахиноны (витамины К₂) продуцируются различными бактериями или образуются в организме животных из менадиона или филлохинона путем наращивания или замены боковой цепочки.

Биологическая роль витамина К обусловлена его значением для процесса **свертывания крови**. Он необходим для образования в печени функционально активных форм протромбина (фактор II), проконвертина (фактор VII), а также двух других белков, участвующих в свертывании крови: фактора IX (фактор Кристмаса, или антигемофильный глобулин) и фактора X (фактор Стюарта-Прауэра) — из соответствующих неактивных белков предшественников.

Биохимический механизм действия витамина К в этих процессах опосредован его участием в качестве кофермента в реакции **γ-карбоксилирования** остатков глутаминовой кислоты в молекуле белков-предшественников указанных выше факторов, в частности препротромбина, с образованием остатков γ-карбоксиглутаминовой кислоты. Вследствие этого карбоксилирования соответствующие участки молекулы белков-предшественников, содержащие остатки глутаминовой кислоты, приобретают способность связывать ионы Ca⁺² и подвергаться активации с образованием активных факторов свертывания крови, в частности протромбина. Наряду с этим витамин К участвует в γ-карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в **остеокальцине** — одном из основных белков костной ткани, связывающем кальций, а также в ряде других кальцийсвязывающих белков.

Недостаточность витамина К у человека и животных приводит к замедлению свертывания крови и развитию геморрагического синдрома, обусловленного угнетением синтеза протромбина, факторов VII, IX и X, а также замедлением превращения фибриногена в фибрин.

Вследствие достаточно широкого распространения витамина К в пищевых продуктах и синтеза его микрофлорой кишечника, недостаточность этого витамина у человека встречается относительно редко и обычно обусловлена нарушениями его всасывания при заболеваниях кишечника (хронические энтериты, энтероколиты), нарушениях образования и секреции желчи (при инфекционных и токсических гепатитах, циррозе печени, желчно-каменной болезни, опухолях поджелудочной железы, дискинезии желчевыводящих путей), оперативном удалении части кишечника, мальабсорбции жиров и стеаторее.

Недостаточность витамина К может развиваться при нарушениях питания и длительном приеме антибиотиков, подавляющих синтезирующую этот витамин микрофлору кишечника.

Недостаточностью витамина К обусловлена геморрагическая болезнь новорожденных. Особенно склонны к этому нарушению недоношенные дети и новорожденные с внутриутробной асфиксией и внутричерепной травмой. Недостаточность витамина К у новорожденных является следствием незрелости гепатобилиарной системы и механизма всасывания липидов, в частности витамина К, отсутствия в кишечнике новорожденных микрофлоры, синтезирующей этот витамин.

Функциональная недостаточность витамина К может возникнуть при приеме антикоагулянтов типа дикумарина, варфарина и др., являющихся антивитаминами К.

Биологическую активность витаминов группы К рекомендуется выражать в филлохиноновых эквивалентах, т. е. в мг или мкг филлохинона (витамина К₁).

Физиологическая потребность для взрослых составляет 120, детей – от 30 до 120 мкг/сутки.

Адекватное потребление витамина К₂ (менахинонов) связывается со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний.

У больных механической желтухой с нарушением усвоения витамина К эффективная суточная доза, устраняющая гипопротромбинемию, составляет 10-15 мг метилнафтохинона.

Показателями обеспеченности организма витамином К служат тесты, отражающие состояние свертывающей системы крови, прежде всего протромбиновый индекс (в норме 80-100 %), а также содержание в крови протромбина и других зависящих от витамина К факторов свертывания крови.

Для количественного определения витаминов группы К имеются спектрофотометрические, колориметрические и флуориметрические методы.

В последние годы в этих целях с успехом используются методы высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Из пищевых продуктов витамином К наиболее богаты некоторые овощи: шпинат (40 мкг/г сухого веса), цветная и белокочанная капуста (8-30 мкг/г), томаты (4-8 мкг/г), листья крапивы (30 мкг/г). Из мясных продуктов - печень (2—4 мкг менадиона/г сухого веса). Содержание витамина К в других продуктах не превышает 0,5-1,5 мкг/г.

1.2. Водорастворимые витамины

Витамин С. Термин витамин С объединяет группу родственных соединений, обладающих биологической (витаминной) активностью L-аскорбиновой кислоты. Важнейшими представителями этой группы являются L-аскорбиновая (или просто аскорбиновая) кислота и L-дегидроаскорбиновая (дегидроаскорбиновая) кислота.

Аскорбиновая кислота в химическом отношении представляет собой 2,3-дегидро-L-трео-гексано-1,4-лактон. Аскорбиновая кислота не располагает свободной карбоксильной группой и является лактоном. Ее кислотные свойства определяются высокой склонностью к диссоциации протонов ОН-групп у 3-го и 2-го углеродных атомов. Благодаря наличию двух асимметрических атомов углерода (в положениях 4

и 5), аскорбиновая кислота может существовать в виде четырех оптических изомеров и двух рацематов.

Биологической активностью обладает только природная форма: L-аскорбиновая кислота. Ее оптический изомер D-аскорбиновая кислота, а также диастереоизомеры L- и D-изоаскорбиновые кислоты биологической активностью не обладают, в природе не встречаются и были получены только синтетическим путем.

В кристаллическом виде L-аскорбиновая кислота представляет собой белые кристаллы моноклинической системы с температурой плавления 192 °С, хорошо растворимые в воде (22,4 % при 20 °С), хуже — в спирте (4,6 % при 20 °С), практически нерастворимые в эфире, хлороформе, бензоле, других органических растворителях. Водные растворы L-аскорбиновой кислоты вращают плоскость поляризованного света вправо: $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$. Спектр поглощения L-аскорбиновой кислоты в водных растворах при кислых значениях pH обнаруживает максимум при 245 нм, который сдвигается в щелочной среде в область 265 нм.

С основаниями щелочных и щелочно-земельных металлов L-аскорбиновая кислота образует хорошо кристаллизующиеся и растворимые в воде еноляты: аскорбинат натрия и аскорбинат кальция.

В водных растворах L-аскорбиновая кислота легко окисляется с образованием L-дегидроаскорбиновой кислоты, которая самопроизвольно гидролизуеться в биологически неактивную 2,3-дикето-L-гулоновую кислоту. Скорость окисления возрастает при повышении температуры, ультрафиолетовом облучении, в присутствии солей тяжелых металлов: меди, серебра.

L-дегидроаскорбиновая кислота представляет собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 237-240 °С (разл.) и $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$, хорошо растворимые в воде.

Вследствие легкой окисляемости L-аскорбиновая кислота является хорошим восстановителем, донором водорода или его промежуточным переносчиком при многих окислительно-восстановительных реакциях.

Аскорбиновая кислота легко всасывается в тонком кишечнике и выводится из организма преимущественно с мочой. Окисление аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую может происходить как неферментативно, так и с участием ферментных систем.

В растениях, в том числе в овощах и фруктах, присутствует активная аскорбатоксидаза, быстро окисляющая аскорбиновую кислоту при разрушении клеточных структур. В связи с этим необходимым условием сохранности аскорбиновой кислоты при кулинарной обработке овощей является быстрое их погружение в кипящую воду, инактивирующую аскорбатоксидазу.

В животных тканях окисление аскорбиновой кислоты могут катализировать митохондриальная цитохромоксидаза, медьсодержащий белок церулоплазмин и некоторые неспецифические оксидазы.

Наряду с ферментами, окисляющими аскорбиновую кислоту, в животных и растительных тканях присутствует дегидроаскорбатредуктаза, восстанавливающая дегидроаскорбиновую кислоту до аскорбиновой с участием восстановленного глутатиона и НАДФ • H₂.

Дегидроаскорбиновая кислота легче проникает через клеточные мембраны, чем аскорбиновая кислота, в связи с чем ряд авторов рассматривает ее как транспортную форму аскорбиновой кислоты.

Наряду с дегидроаскорбиновой кислотой в животных и растительных тканях обнаруживается монодегидроаскорбиновая кислота, являющаяся свободнорадикальной формой полухинонной структуры, образующейся при одноэлектронном окислении L-аскорбиновой кислоты.

Наряду с восстановлением, дегидроаскорбиновая кислота может подвергаться в организме неферментативному гидролитическому расщеплению с образованием 2,3-дикето-L-гулоновой кислоты, лишенной, как уже говорилось, биологической активности. Одним из продуктов дальнейшей деградации 2,3-дике-то-L-гулоновой кислоты является щавелевая кислота. В связи с последним обстоятельством высказывались опасения, что прием чрезмерно высоких доз аскорбиновой кислоты

может быть небезопасен, создавая угрозу оксалурии и образования оксалатных камней.

В животных и растительных тканях лишь часть аскорбиновой кислоты находится в свободном состоянии, другая прочно связана с белками или нуклеиновыми кислотами и становится доступной определению только после гидролиза последних. Эту форму аскорбиновой кислоты называют аскорбигеном.

Метаболические нарушения, возникающие при дефиците витамина С, значительны и многообразны, что указывает на исключительно важную роль аскорбиновой кислоты в обмене веществ.

Не подлежит сомнению, что первичные биохимические функции аскорбиновой кислоты тесно связаны с ее фундаментальным химическим свойством — способностью к быстрым и обратимым окислительно-восстановительным превращениям, что придает ей возможность служить как донором водорода в многочисленных восстановительных реакциях, так и промежуточным переносчиком электронов и протона в различных окислительно-восстановительных процессах.

Способность к образованию свободнорадикальной семихинонной формы придает аскорбиновой кислоте возможность активного участия в реакциях свободнорадикального окисления и гидроксирования.

Одной из важнейших функций аскорбиновой кислоты является ее участие в процессах созревания соединительнотканного белка **коллагена** и **эластина** кровеносных сосудов. Эту функцию аскорбиновая кислота реализует в качестве кофактора ферментной системы, осуществляющей гидроксирование аминокислотного остатка **пролина в оксипролин** при превращении **проколлагена в коллаген**, что имеет важное значение для создания специфической тройной спиральной структуры этого белка.

Аналогичную роль аскорбиновая кислота играет при окислении аминокислотного остатка **лизина** в составе коллагена и эластина в **оксилизин**, что обеспечивает образование поперечных сшивок между волокнами этих белков, стабилизирующих их сетевую трехмерную структуру.

Наряду с этими реакциями и независимо от них, аскорбиновая кислота стимулирует экспрессию генов, ответственных за синтез коллагена в фибробластах и хондроцитах.

Аскорбиновой кислоте принадлежит важная роль в процессах гидроксилирования стероидных соединений, в частности **холестерина** при его превращении в желчные кислоты. С этим может быть связана отмеченная во многих эпидемиологических исследованиях обратная корреляционная зависимость уровня холестерина в плазме крови от обеспеченности организма обследуемых витамином С.

Имеются указания на зависимость от аскорбиновой кислоты синтеза **глюкокортикоидных гормонов** в коре надпочечников, о чем свидетельствует снижение их ответа на стресс при недостатке витамина С.

Аскорбиновая кислота необходима для нормального образования гидроксилированных производных витамина D: его транспортной формы 25(OH)D в печени и гормональной формы 1,25(OH)₂D — почках. Именно поэтому хорошая обеспеченность организма витамином С является абсолютно необходимым условием реализации витамином D его антирахитической активности: при дефиците аскорбиновой кислоты даже повышенные дозы витамина D оказываются не эффективны.

Реакциям гидроксилирования с участием аскорбиновой кислоты принадлежит важное место в обмене **нейротрансмиттеров**. Аскорбиновая кислота функционирует в качестве кофактора дофамин-β-гидроксилазы при гидроксилировании **дофамина** в **норадреналин** в хромаффинных гранулах мозгового слоя надпочечников и адренэргических синапсов. Промежуточно образующаяся при этом монодегидроаскорбиновая кислота регенерируется в аскорбиновую с участием цитохрома B561. Значение аскорбиновой кислоты для этого процесса подчеркивается ее высокой концентрацией в хромаффинных гранулах.

В обмене **тирозина** аскорбиновая кислота защищает фермент 4-оксифенилпируватгидроксилазу от торможения ее субстратом. При дефиците витамина С усиливается превращение тирозина в гомогентизиновую, 4-оксифенилпропионовую

и 4-оксифенилмолочную кислоты. Защитный эффект аскорбиновой кислоты находит клиническое применение при **тироzinемии** у недоношенных, когда даже небольших доз витамина С оказывается достаточно для нормализации обмена этой аминокислоты.

Другой аминокислотой, обмен которой зависит от витамина С, является **триптофан**: его гидроксилирование в 5-окситриптофан, являющийся предшественником **серотонина**, нуждается в **дегидроаскорбиновой кислоте**.

Аскорбиновая кислота оказывается также необходимой для осуществления функции таких гормонов, как **гастрин**, кортикотропин- и тиреотропин-рилизингфакторы, предварительным условием проявления биологической активности которых является их С-концевое **амидирование**. Катализирующий это превращение фермент пептидилглицин амидирующая монооксигеназа нуждается, наряду с ионами меди и молекулярным кислородом, в L-аскорбиновой кислоте.

Кроме того, установлено, что добавление аскорбиновой кислоты к культуре мышечной ткани крысы приводит к трехкратному увеличению экспрессии М-РНК **ацетилхолинового рецептора**.

Аскорбиновая кислота является кофактором в многочисленных реакциях **микросомального гидроксилирования**, катализируемых печеночными **оксидазами со смешанными функциями**, чем определяется ее важная роль в процессах обезвреживания и выведения из организма токсических метаболитов, ксенобиотиков и лекарственных препаратов. Предполагается, что аскорбиновая кислота стимулирует синтез участвующего в этих реакциях цитохрома Р450 и защищает его от инактивации свободнорадикальными формами кислорода.

Аскорбиновая кислота блокирует образование **канцерогенных нитрозаминов** из нитритов (нитратов) и аминов в просвете кишечника, с чем может быть связана наблюдаемая во многих эпидемиологических исследованиях обратная связь между потреблением богатых аскорбиновой кислотой овощей и фруктов и частотой (риском) рака желудка.

Аскорбиновая кислота обладает выраженными **антиоксидантными** свойствами в водной фазе и участвует в регенерации α -токоферола при свободнорадикальном окислении последнего активными формами кислорода в биологических мембранах, оказывая таким образом **сберегающее токоферол** действие.

Важное значение аскорбиновой кислоты для системы **клеточного иммунитета** связано с ее антиоксидантными свойствами и защитой мембраны фагоцитов от разрушающего действия продуцируемых этими клетками свободнорадикальных форм кислорода и хлора. Концентрация аскорбиновой кислоты в полиморфноядерных лейкоцитах на порядок выше, чем в окружающей плазме, а ее недостаток существенно снижает их хемотаксическую и фагоцитирующую активность. С этим связывают повышенную склонность к простудным заболеваниям, гингивитам и пародонтитам при субклиническом дефиците витамина С.

Высокая концентрация аскорбиновой кислоты в легочном сурфактанте, превышающая ее содержание в плазме крови на 2-3 порядка, также является выражением ее важной роли в поддержании барьерных функций легочной ткани.

Наряду с перечисленными функциями, аскорбиновая кислота принимает участие в синтезе и обмене целого ряда других биологически активных соединений, необходимых для поддержания обменных процессов и жизнедеятельности организма.

Аскорбиновая кислота, совместно с лизином и метионином, участвует в биосинтезе **карнитина**, осуществляющего транспорт жирных кислот из цитозоля в митохондрии, где происходит их окисление, сопряженное с аккумуляцией освобождающейся энергии в форме АТФ. Недостаток аскорбиновой кислоты уже на ранних стадиях ее дефицита ведет к обеднению мышц карнитином и снижению продукции АТФ, что является причиной повышенной усталости, характерной для недостаточности витамина С.

Аскорбиновая кислота принимает участие в превращении фолиевой кислоты в ее активную коферментную форму — **тетрагидрофолат**.

Аскорбиновая кислота ослабляет влияние **фитатов** и других лигандов, связывающих железо и затрудняющих его всасывание в кишечнике. Одновременно она восстанавливает **трехвалентное железо** в **двухвалентное**, которое значительно легче всасывается в кишечнике и связывается ферритином.

Описано множество других эффектов аскорбиновой кислоты, однако вопрос об их конкретном механизме и специфичности участия в них аскорбиновой кислоты остается малоизученным. Тем не менее, очевидно, что аскорбиновая кислота играет фундаментальную биохимическую и физиологическую роль, способствуя нормальному развитию соединительной ткани, процессов регенерации и заживления, устойчивости к различным видам стресса, обеспечению нормального иммунологического статуса организма и поддержанию процессов кроветворения.

Недостаточность витамина С на ранних стадиях проявляется общей усталостью, слабостью, апатией, снижением аппетита, устойчивости к инфекционным заболеваниям, повышенной проницаемостью и ломкостью кровеносных капилляров, что находит свое выражение в отечности, болезненности и кровоточивости десен, появлении на коже множественных точечных кровоизлияний (петехий). Наблюдается также сухость кожи и фолликулярный гиперкератоз, отличающийся от гиперкератоза при дефиците витамина А геморрагическим характером фолликул.

В далеко зашедших случаях **цинги** (скорбута) нарастают явления гингивита (изъязвление десен, расшатывание и выпадение зубов), некротический процесс распространяется на область зева, челюстные кости и пищевод, развиваются множественные кровоизлияния в толщу мышц, суставы, костный мозг, внутренние органы, субпериостальные кровоизлияния в костях, нарушается гемопоэз, появляется анемия, одышка, сердечная слабость.

В основе большинства этих нарушений лежит дезорганизация мезенхимальной ткани, обусловленная дефектом зависящего от витамина С биосинтеза основного белка соединительной ткани — коллагена.

Главнейшей причиной дефицита витамина С у человека является его недостаточное поступление с пищей. Основным источником этого витамина служат

овощи и фрукты, потребление которых не всегда бывает достаточным, особенно в зимний и весенний периоды года. Кроме того, в силу нестойкости аскорбиновой кислоты ее содержание в продуктах питания быстро снижается при их хранении и кулинарной обработке. Особенно велики потери витамина С при нерациональной обработке овощей и фруктов: длительном выдерживании их в холодной или теплой воде, несоблюдении оптимальных сроков и условий варки в присутствии солей железа и меди, ускоряющих окисление аскорбиновой кислоты. Все эти факторы являются причиной высокой частоты гиповитаминоза С, затрагивающего в зимне-весенний период значительные массы населения.

Необходимыми мероприятиями по профилактике недостаточности аскорбиновой кислоты, наряду с обогащением рациона овощами и фруктами (зимой — квашеной капустой, являющейся неплохим источником аскорбиновой кислоты), является добавление аскорбиновой кислоты в первые и третьи блюда в детских, лечебных учреждениях и на предприятиях общественного питания, а также включение в рацион продуктов, в частности соков и напитков, дополнительно обогащенных этим витамином, или регулярный прием препаратов витамина С и содержащих его поливитаминных или витаминно-минеральных комплексов.

Рекомендуемые нормы потребления этого витамина, принятые в России и обеспечивающие оптимальное состояние зависящих от него физиологических функций, составляют для взрослых 100, детей от 30 до 90 мг/сутки. Потребность в аскорбиновой кислоте возрастает при курении (на 50 %), интенсивном физическом труде, нервно-эмоциональном стрессе, в условиях холодного климата. Верхний безопасный предел потребления аскорбиновой кислоты, установленный пищевыми нормами США (Dietary Reference Intakes, US, 2000), составляет 2000 мг (2,0 г) в сутки. Аналогичная норма принята в Российской Федерации.

Как уже было отмечено выше, основным источником аскорбиновой кислоты являются фрукты и овощи. Особенно много аскорбиновой кислоты содержится, мг/100 г: в плодах шиповника (до 650), черной смородине (200), перце (150-250), стручковом горохе (25), облепихе (50-200), зеленом луке (60), садовой землянике (25-100). Содержание аскорбиновой кислоты в лимонах составляет 40-65,

апельсинах — 30-70, в яблоках (в зависимости от сорта) — 10-20 мг/100 г. Достаточно много аскорбиновой кислоты в белокочанной капусте (45-60), в том числе в квашеной (10-20 мг/100 г). Картофель содержит умеренные количества аскорбиновой кислоты (10-20 — в свежем и 10-14 мг/100 г — в жареном или отварном), однако в связи с потреблением населением нашей страны значительных количеств этого продукта он, наряду с капустой, вносит существенный вклад в обеспечение человека витамином С.

Молоко и молочные продукты содержат незначительные количества аскорбиновой кислоты (0,5-2,0 мг/100 г), за исключением кумыса - 9-25 мг аскорбиновой кислоты в 100 мл. Аскорбиновая кислота практически отсутствует в пищевых жирах, злаковых и мясных продуктах, за исключением печени, в которой содержание аскорбиновой кислоты составляет 20-30 мг/100 г.

Основными показателями обеспеченности человека витамином С являются концентрация аскорбиновой кислоты в плазме крови (в норме 0,7-1,2 мг/100 мл) и лейкоцитах (20-30 мг/100 г), суточное выведение аскорбиновой кислоты с мочой натошак (0,7-1,0 мг), резистентность капилляров по А. Н. Нестерову (не более 25 петехий), другие функциональные пробы.

Содержание аскорбиновой кислоты в биологических объектах, в том числе в плазме или сыворотке крови, определяют методом визуального титрования, основанном на способности аскорбиновой кислоты восстанавливать окрашенный в розовый цвет 2,6-дихлорфенолиндофенол, который при этом переходит в бесцветную лейкоформу.

Дегидроаскорбиновую кислоту определяют колориметрически в виде окрашенного озаона с 2,4-динитрофенилгидразином. Таким же способом может быть определена аскорбиновая кислота после ее предварительного окисления в дегидроаскорбиновую.

Препараты аскорбиновой кислоты широко используют для профилактики гиповитаминоза С и цинги, в том числе для дополнительной витаминизации продуктов питания (молока, соков) и пищи. Комбинированные препараты аскорбиновой кислоты и железа являются одним из наиболее надежных средств

профилактики и лечения железодефицитных и постгеморрагических гипохромных анемий.

Учитывая стимулирующее действие аскорбиновой кислоты на процессы регенерации, особенно заживление ран, срастание костных переломов, при операциях на желудочно-кишечном тракте, ожоговой и других травмах, рекомендуется широко назначать этот витамин хирургическим больным в период, предшествующий операции и после нее.

Витамин В₁ (тиамин). Является одним из важнейших водорастворимых витаминов.

В химическом отношении представляет собой 4-метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиримидил)-тиазолий — соединение, построенное из пиримидинового и тиазолового колец, соединенных между собой метиленовым мостиком.

Соли тиамина, из которых важнейшей является тиаминхлорид, представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде, несколько хуже — в спиртах, нерастворимые в эфире, хлороформе, бензоле и ацетоне.

Витамин В₁ широко распространен в природе, присутствует в микроорганизмах, растениях и всех тканях животного организма. Тиамин синтезируется растениями и многими микроорганизмами. Человек и животные не способны к синтезу тиамина и должны получать его с пищей.

Тиамин присутствует в живых организмах в свободной форме и в виде фосфорных эфиров: **тиаминмонофосфата (ТМФ), тиаминдифосфата (ТДФ) и тиаминтрифосфата (ТТФ).** Основной формой, на долю которой в различных органах и тканях человека приходится 60-80 % общего содержания тиамина, является ТДФ, синтезируемый в тканях из тиамина и АТФ при участии фермента **тиаминкиназы.**

Биологическая роль тиамина обусловлена функциями образующегося из него ТДФ (кокарбоксилазы), который является коферментом важнейших ферментов углеводного обмена: **пируватдегидрогеназы, α-кетоглутаратдегидрогеназы,**

дегидрогеназы кетокислот с разветвленной боковой цепью и **транскетолазы**. У растений и микроорганизмов ТДФ участвует в катализе реакций неокислительного декарбоксилирования α -кетокислот и ряда других превращений.

ТДФ-зависимая **пируватдегидрогеназа** принимает участие в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты с образованием **ацетил-коэнзима**. В результате этого превращения пировиноградная кислота, образующаяся при гликолитическом расщеплении глюкозы, включается в цикл трикарбоновых кислот, где окисляется до CO_2 и H_2O . Общее количество энергии, получаемой за счет окисления пировиноградной кислоты в этом цикле, почти в 4 раза превосходит энергию, освобождаемую в предшествующих реакциях гликолиза. Таким образом, метаболическая роль окислительного декарбоксилирования пирувата состоит в том, чтобы обеспечить возможность полного окисления углеводов и утилизации заключенной в них энергии. Кроме того, образующийся в ходе этого ферментативного процесса **ацетил-КоА** служит донором остатка уксусной кислоты («активного ацетата») для синтеза важнейших биохимических соединений: жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов и желчных кислот, ацетилхолина.

Другой ТДФ-зависимый фермент — **α -кетоглутаратдегидрогеназа** участвует в окислительном декарбоксилировании α -кетоглутаровой кислоты с образованием янтарной кислоты. Это превращение является важным этапом цикла трикарбоновых кислот, в котором окисляются продукты расщепления всех трех основных групп пищевых веществ: углеводов, белков и жиров.

Кроме того, ТДФ принимает участие в окислительном декарбоксилировании кетокислот с разветвленным углеродным скелетом: α -кетоизовалериановой, α -кетометилвалериановой и α -кетоизокапроновой, являющихся продуктами деаминации валина, изолейцина и лейцина. Эта реакция играет важную роль в процессах катаболизма белков, обеспечивая окисление и утилизацию перечисленных аминокислот.

Четвертый из ферментов, в состав которого входит ТДФ, — **транскетолаза**, занимает ключевое положение в пентозо-фосфатном пути окисления углеводов (пентозном цикле), являющемся основным источником восстановленного НАДФ-

H_2 и рибозо-5-фосфата, из которых первый используется как донор водорода в многочисленных восстановительных биосинтетических процессах, второй входит в состав нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

ТДФ, как компонент активного центра перечисленных ферментов, принимает непосредственное участие в механизме ферментативного катализа, в основе которого лежит способность молекулы тиамин диссоциировать с отщеплением протона при втором углеродном атоме тиазолового кольца, в результате чего тиамин приобретает структуру высокоактивного биполярного иона, непосредственно взаимодействующего с молекулой подвергаемого превращению субстрата.

Помимо коферментных функций, выполняемых витамином B_1 в форме ТДФ в составе четырех упомянутых выше ферментов, ему принадлежит иная роль, осуществляемая в нервной ткани в виде **тиаминтрифосфата (ТТФ)**. Об этом свидетельствует существование редкого врожденного заболевания **подострой некротизирующей энцефаломиелопатии**, или **болезни Лея**, для которой характерно наличие неврологических проявлений дефицита тиамин при нормальной активности ТДФ-зависимых ферментов, но резко сниженном содержании ТТФ в тканях мозга. Полагают, что ТТФ может играть важную роль в транспорте ионов Na^+ и K^+ через мембрану нервных волокон в процессе проведения нервного импульса.

В связи с важной ролью витамина B_1 в процессах энергообразования рекомендуемая норма его потребления рассчитывается с учетом энерготрат и составляет для взрослого человека 1,5 мг в сутки (0,6 мг/1000 ккал). Физиологическая потребность для детей – от 0,3 до 1,5 мг в сутки.

Недостаток тиамин в организме ведет к нарушению окисления углеводов, торможению зависящих от ТДФ процессов энергетического и пластического обеспечения жизненных функций, накоплению в крови и тканях недоокисленных продуктов обмена веществ, что, в свою очередь, приводит к патофизиологическим и патоморфологическим изменениям, создающим картину B_1 -авитаминоза, одной из форм которого является **бери-бери**.

Наиболее значительные патологические изменения при недостаточности тиамина развиваются в **пищеварительной, нервной и сердечно-сосудистой** системах. Характерным проявлением В₁-авитаминоза являются общее истощение организма, потеря веса, кахексия.

Нарушения со стороны **желудочно-кишечного тракта** относятся к числу наиболее ранних проявлений недостаточности тиамина. Они выражаются в потере аппетита, атонии желудочно-кишечного тракта, снижении желудочной секреции, ахлоргидрии, диарее, рвотах.

Нарушения со стороны **нервной системы** выражаются в головных болях, раздражительности, ослаблении памяти, расстройствах периферической чувствительности, утрате мышечного тонуса, парестезиях, периферических полиневритах, утрате коленного и лодыжечного рефлексов, параличах и атрофии мышц конечностей, судорогах. Нарушения, охватывающие головной мозг и черепно-мозговые нервы, создают энцефалопатический синдром Вернике (у хронических алкоголиков), характеризующийся дискоординацией движений, офтальмоплегией, спутанностью сознания. Гистопатологически при глубокой недостаточности витамина В₁ обнаруживаются дегенеративные изменения в дистальных частях периферических нейронов с распадом миелинового вещества и вакуолизацией Шванновских клеток. Патоморфологические изменения в сером веществе головного мозга, локализованные преимущественно вокруг желудочков, представляют собой очаговые геморрагии с пролиферацией кровеносных сосудов и клеток глии.

Патологические изменения в **сердечно-сосудистой системе** проявляются такими симптомами, как сердцебиение, тахикардия, боли в области сердца, слабость, дилатация сердца с преимущественным расширением правых отделов. В далеко зашедших случаях развивается сердечная недостаточность с цианозом, застойными явлениями в печени и отеками. Выраженность этих симптомов зависит от степени недостаточности тиамина.

Недостаток витамина В₁ может возникнуть при одностороннем питании очищенным рисом, продуктами из муки высокого помола, бедной тиамином. У

пожилых людей недостаток витамина В₁, как и ряда других витаминов, может быть обусловлен общим снижением количества потребляемой пищи и уменьшением всасывания витаминов в кишечнике. Сходные причины лежат в основе недостаточности витамина у хронических алкоголиков. Одной из важных причин недостатка тиамин является нарушение всасывания витаминов при хронических заболеваниях кишечника: хронических энтеритах, энтероколитах и т. п. В этих случаях недостаточность тиамин, как правило, сочетается с дефицитом других витаминов (полигиповитаминозом). Недостаток витамина В₁ может быть вызван приемом в пищу продуктов, содержащих **тиаминазу**, разрушающую тиамин (например, сырой рыбы), или размножением в желудочно-кишечном тракте патологической микрофлоры, продуцирующей этот фермент (*Bacillus thiaminolyticus*; *Bacillus aneurinolyticus*).

Наряду с недостаточностью витамина В₁ алиментарного происхождения, известны заболевания, обусловленные врожденными, генетически обусловленными дефектами обмена тиамин и ТДФ-зависимых ферментов. Эти заболевания, обнаруживающие сходство с отдельными клиническими проявлениями В₁-авитаминоза, развиваются при достаточном поступлении тиамин в организм. К их числу относятся: уже упомянутая подострая некротизирующая энцефаломиелопатия, или болезнь Лея, при которой нарушено образование в мозговой ткани тиаминтрифосфата; перемежающаяся атаксия, обусловленная врожденным дефектом пируватдегидрогеназного комплекса; тиаминзависимая мегалобластическая анемия и тиаминзависимая форма болезни «моча с запахом кленового сиропа», связанная с дефектом окислительного декарбоксилирования разветвленных α-кетокислот.

Для оценки обеспеченности организма человека тиамин широко используют определение его суточной экскреции с мочой. Этот показатель хорошо отражает поступление витамина с пищей и при достаточном его потреблении обычно превышает 100 мкг в сутки. При невозможности сбора суточной мочи можно определять содержание тиамин в разовой порции мочи натошак. В этом случае

экскрецию тиамин относят к экскреции креатинина. При достаточном поступлении витамина В₁ с пищей этот показатель не должен быть ниже 65 мкг/г креатинина.

Содержание тиамин в моче обычно определяют флюориметрически после окисления тиамин в тиохром, обладающий интенсивной желтой флюоресценцией.

Для оценки насыщенности организма тиамином исследуют его содержание в цельной крови или эритроцитах. При нормальной обеспеченности общее содержание тиамин в крови составляет 6-12 мкг/100 мл, снижаясь при дефиците витамина до 2-4 мкг/100 мл. Тиамин присутствует преимущественно в клеточных элементах крови, тогда как концентрация его в плазме невелика. Содержание общего тиамин в крови определяют также флюориметрически после предварительного расщепления ТДФ с помощью фосфатаз, источником которых может служить ферментный препарат из *Aspergillus niger* или *Aspergillus orizae*. В пробах, не подвергнутых обработке фосфатазами, определяют содержание свободного тиамин, разница между общим и свободным тиамином дает содержание его фосфорилированных форм, главным образом, ТДФ.

Содержание ТДФ в крови и тканях определяют ферментативно с апоферментом дрожжевой пируватдекарбоксилазы.

Специфическим функциональным тестом на обеспеченность витамином В₁ является определение активности в гемолизате крови ТДФ-зависимого фермента транскетолазы, которая значительно снижается уже на ранних стадиях недостаточности тиамин. Снижение активности транскетолазы при недостаточности витамина В₁ обусловлено нехваткой ее кофермента — ТДФ. Добавление последнего к гемолизату в этих условиях активирует транскетолазу. Степень активации, или **ТДФ-эффект**, служит мерой недостаточности тиамин. В норме эта величина не превышает 15 %, составляя при гиповитаминозе В₁ 15-25 % и увеличиваясь при клинически выраженном В₁-авитаминозе до 30 % и более.

Другим функциональным тестом обеспеченности организма тиамином является определение содержания в крови и моче пировиноградной кислоты, количество которой возрастает при дефиците витамина вследствие блокады зависящего от ТДФ окислительного декарбоксилирования этой кетокислоты.

Однако этот показатель менее специфичен, т.к. пировиноградная кислота может накапливаться и в силу других причин, в частности, как следствие тканевой гипоксии.

Из продуктов питания наиболее богаты витамином В₁, мг/100 г: хлеб и хлебобулочные изделия из муки грубого помола или витаминизированной муки (0,20-0,40), крупы, особенно гречневая, овсяная, пшено (0,40-0,50), зернобобовые (0,50-0,95), печень (0,25-0,30), нежирная свинина (0,5-0,8). Особенно богаты тиамином пивные дрожжи (5 мг/100 г) и пшеничные зародыши. Молоко и молочные продукты, также как большинство овощей, бедны этим витамином. Обычная тепловая обработка мало влияет на содержание тиамин в продуктах питания, но нагревание в щелочной среде ведет к значительным потерям витамина. Большие количества тиамин теряются с отрубями при приготовлении муки высших сортов. Для восстановления этих потерь проводится обогащение муки путем добавления в нее тиамин вместе с рибофлавином, витамином В₆, никотиновой кислотой, фолиевой кислотой и некоторыми минеральными веществами (кальций, железо).

Известно большое число **антивитаминов В₁**, из которых наиболее активны **окситиамин** и **пиритиамин**. Антагонистом тиамин является антибиотик **ампрол**, используемый в птицеводстве для подавления желудочно-кишечных инфекций.

Витамин В₂ (рибофлавин) - 7,8-диметил-10-N-(1-D-рибитил)изоаллоксазин, представляет собой производное изоаллоксазина, связанного с пятиатомным спиртом рибитолом. Рибофлавин кристаллизуется в виде желто-оранжевых игл с т. пл. 282 °С (с разложением), обладает интенсивной желто-зеленой флуоресценцией с максимумом в области 550-565 нм, плохо растворим в воде и спирте, нерастворим в ацетоне, эфире, хлороформе, бензоле. Под действием света рибофлавин расщепляется с образованием люмифлавина в щелочной среде и люмихрома в нейтральной или кислой.

Биологическая роль рибофлавина определяется прежде всего его участием в построении **флавиномононуклеотида (ФМН)** и **флавинадениндинуклеотида (ФАД)**, являющихся простетическими группами большого числа окислительно-

восстановительных ферментов, так называемых **флавиновых оксидоредуктаз**, или **флавопротеидов**.

Роль флавиновых ферментов в обмене веществ исключительно велика и многообразна. Они принимают участие в окислении жирных кислот до ацетил-КоА, окислительном декарбоксилировании пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот (**липоатдегидрогеназа**), окислении янтарной кислоты в цикле Кребса (**сукцинатдегидрогеназа**), окислительном фосфорилировании — на стадии переноса электронов и протонов от никотинамидных коферментов к цитохрому С (**НАДН-цитохром С-редуктаза**), играя тем самым ключевую роль в процессах **биологического окисления и энергообразования**.

Наряду с этим, ФАД входит в состав **моноаминоксидазы** — основного фермента катаболизма биогенных аминов и, прежде всего, катехоламинов; **ксантиноксидазы**, катализирующей окисление пуринов до мочевой кислоты; **альдегидоксидазы**, окисляющей высокотоксичные альдегиды; **оксидазы D-аминокислот**, расщепляющей в организме чужеродные D-изомеры аминокислот, образующиеся в результате жизнедеятельности бактерий. К ФАД-зависимым ферментам относятся также **оксидаза пиридоксинфосфата** и **дигидрофолатредуктаза**, участвующие в синтезе коферментных форм витамина В₆ (пиридоксальфосфата) и фолиевой кислоты.

Наконец, ФАД является простетической группой **глутатионредуктазы** и **метгемоглобинредуктазы**, поддерживающих в восстановленном состоянии глутатион и гемоглобин.

Во всех этих ферментах ФАД или ФМН функционируют как промежуточные переносчики электронов и протонов, отщепляемых от окисляемого субстрата. Флавопротеиды одного типа передают эти электроны и протоны никотин-амидным коферментам (оксидазы жирных кислот, липоатдегидрогеназа) или цитохрому С (НАДН-цитохром С-редуктаза), обеспечивая тем самым поток электронов по пути окислительного фосфорилирования с ресинтезом АТФ.

Флавопротеиды другого типа переносят электроны и кислород непосредственно на воду с образованием **перекиси водорода** (оксидаза D-

аминокислот, моноаминоксидаза, пиридоксинфосфатоксидаза), которая разлагается затем каталазой. В этом случае окисление субстрата не сопровождается ресинтезом АТФ, и значение реакции определяется детоксикацией окисляемого вещества или важностью образующегося продукта.

Молекулярный механизм осуществляемого ФМН или ФАД промежуточного переноса электронов и протонов заключается в их обратимом присоединении по системе двух сопряженных атомов азота: N-1 и N-10 изоаллоксазинового кольца рибофлавина.

Наряду с участием в указанных выше механизмах ферментативного катализа, рибофлавин входит в состав **зрительного пурпура**, защищая сетчатку от избыточного воздействия ультрафиолетового облучения.

Рибофлавин всасывается в тонком кишечнике и экскретируется главным образом с мочой. Значительная часть витамина выделяется в неизмененном виде. Всасывание и утилизация рибофлавина нарушаются при язвенной болезни желудка и других желудочно-кишечных заболеваниях, циррозе печени.

Образование коферментных форм рибофлавина в организме происходит с участием АТФ и двух специальных ферментов: флавокиназы, катализирующей синтез ФМН из рибофлавина и АТФ, и флавиннуклеотидфосфорилазы, осуществляющей синтез ФАД из ФМН и АТФ.

Рекомендуемая норма потребления рибофлавина взрослым человеком составляет 1,8 мг/сутки (0,75 мг/1000 ккал), для детей физиологическая потребность – от 0,4 до 1,8 мг/сутки.

Внешними проявлениями недостаточности витамина В₂ являются поражения слизистой оболочки губ с вертикальными трещинами и десквамацией эпителия (хейлоз), ангулярный стоматит, глоссит, себорейный дерматит на носогубной складке, крыльях носа, ушах, веках. Часто развиваются изменения со стороны органа зрения: светобоязнь, васкуляризация роговой оболочки, конъюнктивит, кератит и, в некоторых случаях — катаракта. При арибофлавинозе имеет место анемия и нервные расстройства, проявляющиеся в мышечной слабости, гиперкинезах, жгучих болях в ногах. Отмечается плохое заживление ран.

Главные причины дефицита рибофлавина у человека: недостаточное потребление молока и молочных продуктов, как одного из основных источников этого витамина, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, прием медикаментов, являющихся антагонистами рибофлавина (акрихин, аминазин и их производные). Утилизация рибофлавина в организме нарушается при недостаточном потреблении белка.

Как уже упоминалось, ФАД-зависимые ферменты играют важную роль в образовании активных (коферментных) форм витаминов В₆ и фолиевой кислоты. Поэтому недостаток витамина В₂ может нарушать не только зависящие от него процессы обмена веществ, но и приводить к нарушению функций двух вышеуказанных витаминов даже при их достаточном поступлении.

Аналогичным образом витамин В₂, вместе с аскорбиновой кислотой, принимает участие в реакциях микросомального гидроксилирования и детоксикации в организме чужеродных веществ, образовании активных гидроксилированных форм витамина D. В связи с последним обстоятельством недостаток рибофлавина может способствовать развитию рахита.

Об обеспеченности организма рибофлавином судят по его экскреции с мочой, которая при достаточном его поступлении с пищей составляет 120-400 мкг в сутки, а также по концентрации рибофлавина в сыворотке крови (норма 6-20 нг/мл), содержанию ФМН и ФАД в эритроцитах и лейкоцитах. Снижение этих показателей свидетельствует о недостаточности рибофлавина.

Важным функциональным тестом является определение ФАД-эффекта, т. е. степени активации ФАД-зависимого фермента глутатионредуктазы в гемолизате эритроцитов при добавлении *in vitro* избыточного количества ФАД. В норме коэффициент активации не превышает 1,20-1,25, тогда как при дефиците рибофлавина он возрастает до 1,5 и более.

Для определения суммарного содержания рибофлавина и его коферментных форм в биологических объектах используют микробиологические методы, основанные на измерении скорости размножения *Lactobacillus casei* или продукции молочной кислоты этим микроорганизмом. Метод позволяет определять 0,02 мкг

рибофлавина в 1 мл. Еще более чувствительный метод, регистрирующий 0,0001 мкг рибофлавина в 1 мл, основан на использовании в качестве тест-организма *Leuconostoc mesenteroides*.

В относительно концентрированных чистых растворах содержание рибофлавина, ФМН и ФАД можно определить спектрофотометрически по поглощению света при 445, 374 и 268 нм или флюориметрически по интенсивности свечения рибофлавина или продукта его фотолиза люмифлавина. Эти методы в 100 раз чувствительнее спектрофотометрических и позволяют определить 0,001 мкг рибофлавина в 1 мл. Флюориметрические методы широко используют и для определения рибофлавина, ФАД, ФМН в жидкостях (крови, моче) и тканях организма. Из них наибольшей специфичностью, чувствительностью и точностью отличается метод, основанный на гашении флюоресценции рибофлавина специфическим рибофлавинсвязывающим белком куриного яйца.

Для отделения рибофлавина от мешающих его определению соединений используют методы ВЖХ.

Наилучшими источниками рибофлавина являются яйца, мг/100 г: (0,40), молоко (0,13-0,17) и молочные продукты, особенно творог (0,30-0,40), мясо (0,10-0,18), печень и почки (1,6-2,2), гречневая крупа (0,20), дрожжи (2,0-4,0). Очищенный рис, макаронные изделия и белый хлеб бедны рибофлавином, также как большинство фруктов и овощей (0,02-0,07 мг/100 г).

Женское молоко является сравнительно бедным источником рибофлавина. Ребенок до года нуждается в среднем в 0,4—0,6 мг рибофлавина в сутки, в то время как с 1 л молока матери он получает в среднем лишь 0,2-0,4 мг этого витамина. Ежедневное прикармливание 6-месячного ребенка творогом (50-100 г) обеспечивает его дополнительно 0,4—0,5 мг рибофлавина.

Потери рибофлавина при тепловой кулинарной обработке пищевых продуктов незначительны, если последние защищены от воздействия света. Рибофлавин хорошо сохраняется при пастеризации, стерилизации и замораживании пищевых продуктов в закрытой посуде.

Препараты рибофлавина и ФМН применяют для профилактики и лечения арибофлавиноза (недостаточности витамина В₂), при кожных заболеваниях, вяло заживающих ранах, заболеваниях глаз, нарушениях функции желудочно-кишечного тракта, диабете, анемиях, циррозе печени.

Инъекции чрезмерно высоких доз рибофлавина из-за его плохой растворимости могут приводить к закупорке почечных канальцев.

Витамин В₆. Под этим термином обозначают группу родственных соединений, производных 3-окси-2-метилпиридина, обладающих биологической активностью пиридоксина. Важнейшие представители этой группы: **пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин** — отличаются друг от друга наличием соответственно гидроксильной, альдегидной или аминной группы в одноуглеродной боковой цепочке у четвертого атома углерода пиридинового кольца. Все три представителя группы витамина В₆ (**витамеры В₆**) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде. Витамеры В₆ устойчивы к действию кислорода воздуха, но чувствительны к свету, особенно при нейтральных и щелочных значениях pH.

Витамеры В₆ обладают характерными спектрами поглощения и флюоресценции, положение максимумов и интенсивность которых зависят от химической структуры конкретного витамера и pH среды.

Альдегидная группа пиридоксала и его фосфорилированной формы — **пиридоксальфосфата** легко вступает в соединение с аминогруппами аминокислот и аминов, образуя Шиффовые основания (азометины), а также с различными реагентами на карбонильную группу, в частности, с гидразинами, получая соответствующие гидразоны.

Биологическая активность витаминов группы В₆ обусловлена образованием из них в организме фосфорилированных коферментных форм: **пиридоксаль-5-фосфата (ПАЛФ)** и **пиридоксаминфосфата**, на долю которых приходится основная часть присутствующего в тканях витамина В₆. Фосфорилированная форма

пиридоксина — **пиридоксинфосфат** каталитической коферментной функцией не обладает, но легко превращается в активный ПАЛФ.

Все три витамера В₆ обладают одинаковой витаминной активностью, поскольку они эффективно всасываются в кишечнике, легко превращаются друг в друга в организме и равноценны в качестве предшественников коферментных форм витамина В₆.

Фосфорилирование витамеров В₆ в животных тканях катализирует фермент **пиридоксалькиназа**. При этом из пиридоксалина непосредственно образуется ПАЛФ, а из пиридоксина и пиридоксамина соответственно пиридоксинфосфат и пиридоксаминфосфат, которые могут быть окислены в ПАЛФ с помощью ФАД-содержащего фермента — пиридоксинфосфатоксидазы.

Основным конечным продуктом обмена витамина В₆ в организме животных и человека является биологически неактивная **4-пиридоксиновая кислота**, образующаяся в результате окисления пиридоксалина.

Витамин В₆ в форме ПАЛФ является коферментом многочисленных **пиридоксальных ферментов**, катализирующих важнейшие реакции азотистого обмена.

К ним относятся более 50 различных **аминотрансфераз**, катализирующих взаимопревращение amino- и кетокислот. Среди них **аспартат-аминотрансфераза** и **аланин-аминотрансфераза**, катализирующие взаимопревращение аланина, глутамата, аспартата и соответствующих кетокислот цикла Кребса (пировиноградной, α-кетоглутаровой и щавелевоуксусной), играют важнейшую роль в сопряжении белкового и энергетического обменов. Аминотрансферазы, катализирующие переаминирование тироксина и трийодтиронина, участвуют в регуляции уровня и катаболизма тиреоидных гормонов.

Другой большой группой пиридоксальных ферментов являются **декарбоксилазы аминокислот**, катализирующие отщепление от аминокислот карбоксильной группы с образованием биогенных аминов. **Глутаматдекарбоксилаза**, катализирующая превращение глутамата в γ-аминомасляную кислоту (ГАМК), играет важную роль в регуляции процессов

возбуждения и торможения в мозге. **Декарбоксилаза ароматических аминокислот** декарбоксилирует 3,4-диоксифенилаланин, 5-окситриптофан, триптофан, фенилаланин, тирозин, гистидин. Образующиеся при этом **серотонин, триптамин, тирамин, гистамин** и предшественник катехоламинов **дофамин** оказывают глубокое влияние на деятельность сердечно-сосудистой, мышечной, периферической и центральной нервной систем.

К числу пиридоксальфосфат-зависимых **оксидоредуктаз** относятся **моноаминоксидазы** и **диаминоксидазы**, принимающие участие в расщеплении и инактивации биогенных аминов.

Среди других ПАЛФ-зависимых ферментов следует указать **синтазу σ -аминоолевулиновой кислоты**, катализирующую образование σ -аминолевулината из глицина и сукцинил-КоА. Эта реакция является одним из важных начальных этапов биосинтеза **гемоглобина** и **цитохромов**.

ПАЛФ-зависимый фермент **кинуруениназа** осуществляет превращение 3-оксикинуруенина в 3-оксиантраниловую кислоту, являющееся необходимым этапом обмена триптофана на пути биосинтеза из него никотиновой кислоты. Это превращение, наряду с поступлением ниацина с пищей, является важным источником витамина РР в организме человека.

Другая группа ПАЛФ-зависимых ферментов: **цистатининсинтаза** и **цистатиназа** — играет важную роль в обмене серосодержащих аминокислот, участвуя в биосинтезе цистеина. Из них первый фермент — цистатининсинтаза катализирует конденсацию гомоцистеина и серина с образованием цистатинина, тогда как второй фермент — цистатиназа осуществляет расщепление цистатинина на гомосерин и цистеин.

В механизме всех многочисленных ферментативных реакций, катализируемых пиридоксальевыми ферментами, важная роль принадлежит альдегидной группе пиридоксальфосфата. Согласно теории пиридоксалевого катализа Браун-штейна - Снелла эта альдегидная группа, в ходе катализируемой реакции, образует Шиффово основание с аминогруппой, подвергающейся превращению аминокислоты, в результате происходит ослабление всех связей α -углеродного атома этой

аминокислоты. Это облегчает осуществление реакций отщепления или замещения при этом атоме, характер и направление которых определяется структурой белка апофермента.

Рекомендуемая физиологическая потребность для взрослых витамина В₆, действующая в России, составляет 2,0, детей – от 0,4 до 2 мг/сутки. Верхний допустимый уровень потребления 25 мг/сутки.

Недостаточность витамина В₆ у человека встречается относительно редко, главным образом, как следствие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта или длительного приема лекарственных средств, являющихся антагонистами витамина. К ним относятся **противотуберкулезные** препараты на основе гидразида изоникотиновой кислоты (**изониазид, тубазид**), легко образующие с пиридоксалем и ПАЛФ соответствующие гидразоны, и антибиотик циклосерин, также образующий с ПАЛФ каталитически неактивные соединения.

Недостаточность витамина В₆ ведет к нарушениям со стороны центральной нервной системы (раздражительность, сонливость, периферические полиневриты), поражению кожных покровов и слизистых оболочек (себорейный дерматит, ангулярный стоматит, хейлоз, конъюнктивит, глоссит). В ряде случаев, особенно у детей, недостаточность витамина В₆ может вести к судорогам и развитию микроцитарной гипохромной анемии. Судорожные состояния в этих условиях обусловлены нарушением синтеза γ -аминомасляной кислоты из-за снижения активности ПАЛФ-зависимой глутаматдекарбоксилазы. Аналогичным образом причиной анемии является нарушение синтеза гемоглобина в результате торможения ПАЛФ-зависимой σ -аминолевулинат-синтазы.

Врожденные, генетически обусловленные нарушения коферментных функций ПАЛФ лежат в основе таких наследственных заболеваний, как **гомоцистинурия, цистатионинурия, пиридоксинзависимый судорожный синдром, пиридоксинзависимая анемия** и ряд других.

Для количественного определения пиридоксаля и ПАЛФ в биологических объектах существуют колориметрические методы, основанные на определении окраски их гидразонов (чувствительность 10^{-6} - 10^{-7} М), или методы флюориметрии

(чувствительность 10^{-5} - 10^{-11} М). И те и другие требуют предварительного разделения и очистки витаминер В₆ с помощью хроматографии или электрофореза.

От этого ограничения свободны микробиологические методы, чувствительность которых достигает $5 \cdot 10^{-9}$ М. Для суммарного определения всех витаминер В₆ используют дрожжи *Saccharomyces carlsbergensis* или *Debaryomyces*. Для избирательного определения пиридоксала и пиридоксамина применяют некоторые штаммы *Lactobacillus casei*, для которых указанные витаминеры в несколько сот раз более активны, чем пиридоксин. Последний может быть избирательно определен с помощью мутанта *Neurospora sitophila*, не чувствительного к другим витаминерам В₆.

Для количественного определения ПАЛФ применяются ферментативные методы с применением апофермента триптофаназы из *E. coli* или тирозиндекарбоксилазы из *Streptococcus faecalis*. В настоящее время для количественного анализа витаминер В₆, их фосфорированных форм и продуктов обмена, в частности 4-пиридоксиновой кислоты, с успехом используют методы высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Для оценки обеспеченности организма человека витамином В₆ исследуют его концентрацию в цельной крови (норма — 100 мкг/л) или сыворотке (норма — 70 мкг/л), экскрецию с мочой 4-пиридоксиновой кислоты (в норме — 70-260 мкг/ч).

В качестве функционального теста используют определение экскреции с мочой ксантуреновой кислоты после нагрузки триптофаном. При недостатке витамина В₆ эта экскреция возрастает вследствие торможения зависящей от витамина В₆ кинурениназы, участвующей в обмене триптофана. Другим функциональным тестом является определение в гемолизате эритроцитов активности ПАЛФ-зависимых аспартат- или аланин-аминотрансфераз, а также коэффициентов их активации при добавлении экзогенного ПАЛФ (ПАЛФ-эффект). При адекватной обеспеченности организма витамином В₆ эти коэффициенты не превышают 2,0 для аспартат- и 1,25 — для аланин-аминотрансферазы.

Витамин В₆ достаточно широко распространен в продуктах питания. Хорошим источником этого витамина служат, мг/100 г: мясо (0,3-0,5), печень (0,5-0,7),

рыба (0,1-0,5), яйца (преимущественно желток, 0,15-0,50). Содержание витамина В₆ в хлебе из цельного зерна — 0,3, а из пшеничной муки высшего и первого сорта гораздо ниже — 0,1 мг/100 г. Потери витамина В₆ при тепловой обработке, например, при приготовлении мясных блюд, составляют 20-35 %, копчении и консервировании — до 50 %.

Препараты витамина В₆ применяют в профилактических и лечебных целях при нарушениях функции ЦНС, некоторых дерматитах, малокровии, длительном лечении антибиотиками или противотуберкулезным препаратом тубазидом, при токсикозах первой половины беременности и ряде других состояний. Высокие дозы пиридоксина (50-200 мг в сутки) используют при лечении врожденных пиридоксинзависимых гомоцистинурии, цистатионинурии, анемии, судорожном синдроме и других пиридоксинзависимых состояниях, обусловленных генетическими дефектами тех или иных коферментных функций ПАЛФ.

Ниацин (витамин РР) (витамин РР, от англ. pellagra preventing — предупреждающий пеллагру) — группа соединений, включающая **никотиновую** (пиридин-5-карбоновую) **кислоту** и **никотинамид**, обладающие одинаковой витаминной активностью.

Никотиновая кислота представляет собой белый кристаллический порошок с температурой плавления 234—238 °С, плохо растворимый в воде (1,25 г в 100 мл при 25 °С) и спирте, почти нерастворимый в эфире. Никотинамид — белый мелкокристаллический порошок с температурой плавления 128-151 °С и горько-соленым вкусом. В отличие от никотиновой кислоты, никотинамид хорошо растворим в воде и спирте, плохо растворим в хлороформе, ацетоне и эфире. Оба витамина весьма устойчивы при хранении и выдерживают автоклавирование при 120 °С в водных растворах. В растворах кислот и щелочей никотинамид превращается в никотиновую кислоту.

Никотиновая кислота и никотинамид имеют характерный максимум поглощения при 261,5 нм. Второй максимум поглощения никотиновой кислоты лежит при 385 нм, никотинамида — 300 нм.

Биологическая роль никотиновой кислоты и никотинамида определяется их участием в построении никотинамидных коферментов: **никотинамидадениндинуклеотида (НАД)** и **никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ)**. НАД и НАДФ являются коферментами многочисленных (более 100) **дегидрогеназ**, функционирующих на начальных этапах биологического окисления самых разнообразных соединений: углеводов, аминокислот, жирных кислот и т. д. Среди них — ферменты **гликолиза** (глицеральдегидфосфатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа), **пентозофосфатного пути** окисления углеводов (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, 6-фосфоглюконат-дегидрогеназа) **цикла трикарбоновых кислот** (малат- и изоцитратдегидрогеназы) и др.

В катализируемых этими ферментами окислительно-восстановительных реакциях НАД и НАДФ играют роль промежуточных акцепторов и переносчиков электронов и протонов. Механизм переноса сводится к обратимому восстановлению пиридинового кольца в молекуле никотинамидных коферментов за счет электронов и протона, отщепляемых от молекулы окисляемого субстрата. В результате этого НАД и НАДФ переходят в восстановленное состояние НАДН и НАДФН. Когда НАДН или НАДФН выступают в качестве доноров электронов и протона, эти превращения протекают в обратном направлении.

Функциональное различие между двумя коферментными формами никотинамида состоит в том, что НАДН, как правило, служит поставщиком электронов в цепь биологического окисления, сопряженного с фосфорилированием, т.е. с процессами аккумуляции энергии в форме АТФ. В отличие от этого НАДФН служит донором водорода на восстановительных этапах многочисленных биосинтетических процессов: при биосинтезе жирных кислот и стероидов из ацетил-КоА, при восстановительном аминировании кетокислот с образованием из них аминокислот (в частности, глутаминовой кислоты из α -кетоглутаровой), восстановлении рибозы до дезоксирибозы, входящей в состав ДНК, образовании восстановленных форм фолиевой кислоты (ди- и тетрагидрофолата), восстановлении глутатиона и метгемоглобина и т. д.

НАДФН является донором водорода в многообразных реакциях гидроксирования и детоксикации чужеродных веществ, гидроксировании стероидов, других соединений.

Никотинамидным коферментам принадлежит важная роль в продукции протона при секреции соляной кислоты в желудке.

Наряду с коферментными функциями, выполняемыми в составе дегидрогеназ, НАД является аллостерическим эффектором активности ряда ключевых ферментов энергетического обмена, донором остатка адениловой кислоты при репарации разрывов фосфодиэфирных связей в цепях ДНК, осуществляемой ДНК-лигазой, субстратом в синтезе поли-(АДФ)-рибозы, участвующей в поли-(АДФ)-рибозилировании ядерных белков и регуляции синтеза и репликации ДНК. Кроме того, никотинамид и его производное, N-метилникотинамид, принимают участие в метилировании транспортных РНК и белков.

Поступающие с пищей никотиновая кислота и никотинамид всасываются в фундальной части желудка и тонком кишечнике главным образом за счет диффузии и частично — путем активного транспорта. Оба витамера легко проникают через клеточные мембраны в отличие от НАД и НАДФ, для которых клеточная оболочка практически непроницаема.

В свободном виде никотиновая кислота и никотинамид в животных тканях присутствуют в незначительном количестве. Почти весь содержащийся в организме ниацин находится в форме никотинамида, включенного в состав никотинамидных коферментов.

К конечным продуктам обмена никотиновой кислоты и никотинамида в организме, в виде которых они главным образом и выводятся с мочой, относятся N-метилникотиновая кислота (тригонеллин), никотинилглицин (никотинуровая кислота), N-метилникотинамид, никотинамид-N-оксид, N-метил-6-пиридон-3-карбоксамид и др.

Никотиновая кислота и никотинамид поступают не только с пищей, но могут образовываться в организме из **триптофана**. При этом из 60 мг L-триптофана образуется 1 мг никотиновой кислоты. В соответствии с этим потребность человека

(и животных) в ниацине принято выражать в **ниациновых эквивалентах**: 1 ниациновый эквивалент равен 1 мг никотиновой кислоты или 60 мг L-триптофана.

Рекомендуемые нормы потребления ниацина для взрослого человека составляют 20 мг ниац. экв./сут (8мг ниац. экв./1000 ккал). Физиологическая потребность для детей - от 5 до 20 мг ниац. экв./сут. Потребность в ниацине возрастает при тяжелой физической работе, беременности и кормлении грудью, приеме некоторых лекарств — сульфаниламидов, антибиотиков.

При недостаточном поступлении в организм ниацина наблюдаются вялость, апатия, быстрая утомляемость, головокружение, бессонница, сердцебиение, бледность и сухость кожи, пониженная сопротивляемость инфекционным заболеваниям.

При глубоком дефиците развивается **пеллагра** (от итал. pella agra — шершавая кожа) — тяжелое заболевание с поражением желудочно-кишечного тракта, кожи, центральной и периферической нервной системы. Возникает глоссит, нарушается секреция желудочного сока, наступает упорная диарея. Поражения кожи характеризуются симметричным дерматитом лица и открытых частей тела (шея, кисти рук). Со стороны нервной системы яркими симптомами являются шум и звон в ушах, головные боли, нарушения речи и координации движений, атрофия мышц, в наиболее тяжелых и далеко зашедших случаях — глубокое поражение психики с параноидно-галлюцинаторными или депрессивными синдромами и деменцией.

Развитие пеллагры обычно связано с использованием в качестве основного продукта питания кукурузы, бедной триптофаном и содержащей никотиновую кислоту в форме неусвояемого сложного эфира — **ниацитина**. Еще в начале XX в. эпидемии пеллагры свирепствовали в Италии, Испании, Франции, Румынии и Южных штатах США, где население питалось преимущественно кукурузой. За один только 1933 г. от пеллагры умерло в Румынии 18 000, США — 4000 человек.

Для профилактики ниациновой недостаточности в большинстве стран мира проводится обогащение муки никотиновой кислотой (вместе с витаминами B₁ и B₂). Кроме недостаточного поступления ниацина с пищей, возможной причиной его

гиповитаминоза являются хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушающие всасывание витаминов, а также длительная противотуберкулезная терапия изониазидом и циклосерином, которые являются антагонистами витамина В₆, необходимого для превращения триптофана в ниацин.

Основным показателем обеспеченности человека ниацином является экскреция с мочой главного продукта его обмена — **N-метилникотинамида (N-МНА)**, которая в норме составляет 7-12 мг в сутки. При недостатке ниацина экскреция N-МНА снижается. Наряду с N-МНА исследуют также экскрецию с мочой других продуктов обмена ниацина, в частности N-метил-6-пиридон-3-карбоксамид, никотинамид- N -оксида и др.

Концентрация никотиновой кислоты, никотинамида и никотинамидных коферментов в крови снижается при дефиците ниацина незначительно, даже на глубоких стадиях пеллагры, в связи с чем определение этих показателей не является подходящим критерием для оценки обеспеченности организма ниацином.

Никотиновую кислоту (и никотинамид после его гидролиза до никотиновой кислоты) определяют колориметрически по реакции Кёнига с цианбромидом и ароматическим амином (например, с анилином), а также микробиологически — *Lactobacillus arabinosus*.

N-метилникотинамид определяют флюориметрически в виде интенсивного флюоресцирующего продукта конденсации N-метилникотинамида в щелочной среде с ацетоном или метилэтилкетонам.

Аналогичный метод используют для флюориметрического определения в тканях НАД и НАДФ. Восстановленные формы никотинамидных коферментов: НАДН и НАДФН — могут быть определены спектрофотометрически по характерному для них интенсивному поглощению при 340 нм.

Раздельное определение НАД и НАДФ осуществляют с использованием очищенных апоферментов алкогольдегидрогеназы, которая активна в присутствии НАД и НАДН, и глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, которая функционирует только в присутствии НАДФ и НАДФН.

При определении никотиновой кислоты, никотинамида и их коферментных форм физико-химическими методами в крови и тканях необходима предварительная обработка для удаления мешающих анализу примесей и разделение определяемых соединений методами электрофореза или хроматографии.

Хорошим источником ниацина служат, мг/100 г: мясные продукты (5-9), печень (13-16), почки, рыба, крупы, например, гречневая (5-7), хлеб грубого помола. Высоко содержание ниацина в дрожжах (пекарские сухие — 25-50, пивные сухие — 54—93 мг/100 г), сушеных грибах. Овощи бедны ниацином (0,3-2,0) как и молоко (1,0-1,5 мг/100 г), но с учетом содержания триптофана является хорошим источником ниациновых эквивалентов. Этим объясняется защитное действие молока от пеллагры при использовании в пищу кукурузы.

В растительных продуктах значительная доля ниацина представлена никотиновой кислотой, в продуктах животного происхождения — никотинамидом, входящим в состав никотинамидных коферментов.

Консервирование, замораживание и сушка мало влияют на содержание ниацина в пищевых продуктах. Тепловая обработка (варка, жарение) снижают его содержание на 15-20 %.

Препараты ниацина используют для профилактики и лечения его недостаточности, в том числе при энтероколитах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, диабете, для стимуляции заживления ран, при заболеваниях печени и др. В высоких дозах никотиновая кислота вызывает расширение сосудов кожи и ее покраснение. В связи с этим в лечебных целях предпочитают использовать никотинамид, который даже в высоких дозах не дает подобного сосудистого эффекта.

Антагонистами ниацина являются высокотоксичный 3-ацетилпиридин, используемый для моделирования экспериментального РР-авитаминоза у животных, а также гидразид изоникотиновой кислоты, подавляющий рост и жизнеспособность микобактерий туберкулеза.

Фолацин (фолиевая кислота, фолаты). Фолацин (от лат. folium — лист и англ. acid — кислота) — группа родственных соединений, обладающих биологической активностью фолиевой кислоты. Важнейшими представителями этой группы является сама фолиевая (птероилмоноглутаминовая) кислота, ее многочисленные коферментные формы, а также их ди- и полиглутаматы (фолаты).

В химическом отношении фолиевая кислота представляет собой 4-[(2-амино-4-окси-6-птеридил)-метил]-аминобензоил-L(+) глутаминовую кислоту, молекула которой состоит из трех фрагментов: замещенного птеринового цикла (2-амино-4-окси-6-метилптерина), остатков парааминобензойной и глутаминовой кислот. Наряду с фолиевой кислотой, содержащей один остаток глутаминовой кислоты, существуют ее конъюгированные формы с двумя и более остатками (обычно от 2 до 7) ди-, три- и полиглутаматы, объединяемые общим термином **фолаты**.

Чистая фолиевая кислота представляет собой желтый мелкокристаллический порошок, без вкуса и запаха с температурой плавления 360 °С, почти нерастворима в воде (1 мг в 100 мл при 2 °С и 50 мг в 100 мл при 100 °С), но хорошо растворяется в слабых растворах едких щелочей. На свету разлагается. В 0,1 н. NaOH имеет три характерные полосы поглощения в ультрафиолетовой области спектра с максимумами поглощения при 256, 283 и 365 нм. При окислении фолиевой кислоты марганцовокислым калием образуется 2-амино-4-оксиптеридин-6-карбоновая кислота, обладающая интенсивной голубой флюоресценцией с максимумами возбуждения при 365 нм и эмиссии — 450-470 нм.

Основной коферментной формой фолиевой кислоты является ее восстановленное производное — **тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК)**.

Участвуя в различных ферментативных реакциях, связанных с отщеплением одноуглеродных остатков, ТГФК осуществляет их химический перенос, выступая в одних реакциях в качестве акцептора, в других — донора этих химических группировок. Благодаря этой функции, коферментные формы фолиевой кислоты играют важную роль в обмене ряда аминокислот (серина, глицина, гистидина), ресинтезе **метионина**, биосинтезе **пуриновых** и **пиримидиновых** оснований — предшественников **ДНК** и **РНК**.

К числу одноуглеродных фрагментов, переносимых тетрагидрофолиевой кислотой в этих превращениях, относятся: метальная группа ($-\text{CH}_3$), метиленовая ($-\text{CH}_2$), метиновая ($-\text{CH}=\text{}$), формильная (**$-\text{CHO}$**) и формимино-группа ($-\text{CH}=\text{NH}$). Присоединяя эти группировки, фолиевая кислота образует следующие коферментные формы: 5-метил-тетрагидрофолиевую ($5\text{-CH}_3\text{-N}_4\text{-фолиевую}$); 5,10-метилентетрагидрофолиевую ($5,10\text{-CH}_2\text{-N}_4\text{-фолиевую}$); 10-формил-тетрагидрофолиевую ($10\text{-HCO-N}_4\text{-фолиевую}$); 5-формилтетрагидрофолиевую ($5\text{-HCO-N}_4\text{-фолиевую}$) и 5-формиминотетрагидрофолиевую ($5\text{-CH=NH-N}_4\text{-фолиевую}$) кислоты. Взаимопревращения этих коферментных форм образуют так называемый **цикл фолиевой кислоты**.

Фолиевая кислота всасывается в проксимальных отделах тонкого кишечника, главным образом в виде свободной птероилмоноглутаминовой (собственно фолиевой) кислоты и, в значительно меньшей степени — ее диглутамата. Поскольку фолаты пищи представлены главным образом **полиглутаматами** с числом глутамильных остатков от 2 до 7, то необходимым условием нормального всасывания является их предварительный гидролиз **$\gamma\text{-L-глутамил-карбокси-пептидазой}$** (конъюгазой), присутствующей в больших количествах в желчи, соке поджелудочной железы, стенке тонкого кишечника, других тканях.

Превращение фолиевой кислоты в исходную коферментную форму — тетрагидрофолат в животных тканях происходит в два этапа: на первом фолиевая кислота, присоединяя два атома водорода, превращается в **дигидрофолиевую кислоту**, на втором — происходит присоединение еще двух атомов водорода, в результате образуется **тетрагидрофолиевая кислота**. Оба этапа катализирует ФАД-зависимый фермент — дигидрофолатредуктаза. Преимущественным донором водорода служит НАДН.

Основными источниками одноуглеродных фрагментов, акцептируемых тетрагидрофолиевой кислотой в реакциях катаболизма, являются α -углеродный атом глицина, β -углеродный атом серина, 2-й углеродный атом индольного кольца гистидина, а также образующиеся в организме, в процессе обменных реакций, муравьиная кислота, формальдегид и ряд других соединений.

Включение β -углеродного атома L-серина в тетрагидрофолиевую кислоту с образованием 5,10-метилентетрагидрофолата катализирует сериноксиметилтрансфераза, коферментом которой является образующийся из **витамина В₆ пиридоксальфосфат**. Эта реакция обратима, с ее помощью в организме может происходить не только расщепление серина, но и его биосинтез из глицина и 5,10-СН₂-Н₄-фолиевой кислоты.

Метиленовая группировка в составе 5,10-метилентетрагидрофолиевой кислоты может быть подвергнута восстановлению с образованием 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты. Это восстановление катализирует специфическая метилентетрагидрофолатредуктаза, простетической группой которой является производное **рибофлавина — ФАД**.

Другим важным источником одноуглеродных фрагментов является гистидин. В процессе катаболизма этой аминокислоты образуется **формиминоглутаминовая кислота (ФИГК)**, дальнейший распад которой происходит с участием тетрагидрофолата и формиминотрансферазы. Последний фермент осуществляет перенос формиминогруппы от ФИГК на тетрагидрофолат, в результате образуется 5-формиминотетрагидрофолиевая кислота. Торможение этой реакции, при недостатке фолиевой кислоты, ведет к повышенному накоплению и экскреции ФИГК.

Таковы основные реакции, по которым одноуглеродные фрагменты поступают в общий пул взаимопревращающихся форм тетрагидрофолиевой кислоты. Рассмотрим процессы, в которых эти формы выступают в роли доноров одноуглеродных группировок.

Одна из этих реакций заключается в использовании 5-СН₃-Н₄-фолиевой кислоты в качестве донора метильной группы при ресинтезе **метионина**.

Исключительно важной функцией коферментных форм фолиевой кислоты является их участие в биосинтезе **пуриновых оснований**: аденина и гуанина. При этом 10-формил-Н₄-фолиевая кислота служит источником 2-го углеродного атома пуринового кольца, а 5,10-СН=Н₄-фолиевая кислота выполняет такую же роль в отношении 8-го углеродного атома этого кольца.

В биосинтезе **пиримидинового** кольца фолатные коферменты непосредственного участия не принимают, но они служат источником метильной группы при образовании **дезокситимидинмонофосфата** (дТМФ) из дезоксиуридинмонофосфата (дУМФ). Непосредственным донором одноуглеродного фрагмента в этой реакции является 5,10-CH₂-H₄-фолиевая кислота.

Участие коферментных форм фолиевой кислоты в биосинтезе дТМФ и пуриновых оснований, входящих в состав ДНК и РНК, определяет исключительно важную роль этого витамина в биосинтезе нуклеиновых **кислот**, процессах роста и развития, пролиферации тканей, в частности, процессах кроветворения и эмбрионального развития.

Действующая в настоящее время в Российской Федерации рекомендуемая физиологическая потребность для взрослых составляет 400, увеличиваясь при беременности и кормлении до 600, детей – от 50 до 400 мкг/сутки.

В последние годы получены убедительные данные, что указанные количества потребления фолиевой кислоты способствует снижению риска сердечно-сосудистых и ряда онкологических заболеваний, а также существенно уменьшает частоту врожденных дефектов развития у новорожденных.

При недостатке фолиевой кислоты страдают прежде всего ткани, для которых характерны интенсивный синтез ДНК и высокая скорость деления клеток, — кроветворная ткань и слизистая кишечника. Развивается макроцитарная (мегалобластическая) гиперхромная анемия, морфологически сходная с анемией Аддисона - Бирмера, развивающейся при нарушении всасывания витамина В₁₂. Наряду с нарушением эритропоэза, тормозится функция белого ростка крови с развитием лейко- и тромбоцитопении. Со стороны органов пищеварения выявляются стоматит, гастрит и энтерит. Дефицит фолиевой кислоты во время беременности может оказывать тератогенное действие, быть причиной недоношенности, нарушений физического и психического развития новорожденных.

Таким образом, недостаточность фолиевой кислоты встречается у беременных и кормящих женщин, недоношенных, а также лиц пожилого возраста. Одной из причин может являться недостаточное потребление продуктов животного

происхождения и свежих овощей, а также высокая термолабильность фолиевой кислоты, что ведет к ее значительным потерям при тепловой обработке продуктов питания. У беременных женщин недостаточность фолиевой кислоты часто может сочетаться с дефицитом железа. Другой причиной фолиевой недостаточности могут быть нарушения ее всасывания при хронических энтероколитах и резекциях тонкого кишечника, длительный прием барбитуратов, нарушающих утилизацию фолиевой кислоты в организме, хронический алкоголизм, дефицит витамина В₁₀, нарушающий обмен коферментных форм фолиевой кислоты, прием препаратов, являющихся антагонистами этого витамина.

Об обеспеченности человека фолиевой кислотой можно судить по концентрации фолатов в сыворотке, цельной крови и эритроцитах. В норме суммарное содержание фолатов в сыворотке, определяемое микробиологически с *L. casei* или методом радиоконкурентного связывания, составляет от 6 до 20 нг/мл. По мнению экспертов ВОЗ, содержание фолатов в сыворотке крови ниже 6 нг/мл можно рассматривать как свидетельство недостаточности фолацина.

Для оценки обеспеченности организма фолиевой кислотой используют тест на экскрецию форминоглютаминовой кислоты (ФИГК) после нагрузки гистидином. В норме эта экскреция составляет около 30 мг, при дефиците возрастает до 400-450 мг в сутки. Сходным образом увеличивается экскреция уроганиновой кислоты, являющейся предшественником ФИГК при ее образовании из гистидина.

Другим проявлением недостаточности фолиевой кислоты, которое также может быть использовано при оценке обеспеченности ею организма, является повышение уровня экскреции с мочой **аминоимидазолкарбоксамидриботида (АИКА)**, вследствие нарушения его использования в биосинтезе пуриновых оснований.

О недостатке фолиевой кислоты судят по морфологическому составу периферической крови, уменьшению количества эритроцитов, появлению гиперсегментированных многоядерных лейкоцитов. При сочетании фолиевой недостаточности с дефицитом железа макроцитоз в периферической крови может отсутствовать.

Как уже упоминалось выше, вторичная, функциональная недостаточность фолиевой кислоты может развиваться при дефиците витамина B_{12} , в связи с чем нарушения кроветворения, повышенная экскреция ФИГК и АИКА имеют место при недостаточности каждого из этих витаминов. Для дифференцировки этих недостаточностей необходимо исследовать концентрацию в сыворотке крови фолатов и витамина B_{12} , а при определении экскреции ФИГК или АИКА проводить повторное исследование после инъекции витамина B_{12} , устраняющей его возможный дефицит. Надежным тестом для дифференциальной диагностики дефицита фолиевой кислоты и витамина B_{12} служит экскреция с мочой метилмалоновой кислоты, которая не зависит от обеспеченности организма фолатами и возрастает только при недостатке витамина B_{12} .

Для определения фолиевой кислоты и ее производных в биологических объектах, сыворотке крови и тканевых экстрактах существуют микробиологические методы с использованием в качестве тест-организмов *Lactobacillus casei* 7469, *Streptococcus faecalis* ATCC 8043 и *Pedococcus cerevisiae* ATCC 8081. Первый микроорганизм используют для определения общей суммы фолатов и их производных, поскольку он растет почти на всех формах фолиевой кислоты, включая птероилмоно-, ди- и триглутаматы, а также коферментные формы. Два других микроорганизма обладают избирательной чувствительностью к различным формам фолиевой кислоты и пригодны для их раздельного определения.

Широкое распространение для количественного определения фолиевой кислоты имеют методы радиоконкурентного связывания с использованием связывающих фолиевую кислоту белков, выделенных из молока или почек свиньи, других источников.

Флюориметрические методы с успехом могут быть использованы при анализе чистых растворов фолиевой кислоты, но при исследовании биологического материала требуют сложных и трудоемких операций по отделению фолиевой кислоты и ее производных от мешающих определению примесей.

Для разделения различных форм фолиевой кислоты используют методы колоночной, тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Фолиевая кислота и ее производные широко распространены в природе. Хорошим источником фолиевой кислоты служит, мкг/100 г: листовая зелень: петрушка (110), салат (50), капуста (10-20). Сравнительно много фолиевой кислоты в хлебе из муки грубого помола (30), богаты фолиевой кислотой печень (220-240) и почки (45), мясо, яйца и молоко сравнительно бедны фолиевой кислотой (4—10 мкг/100 г).

Фолиевая кислота и ее коферментные формы, будучи соединениями довольно неустойчивыми, могут легко разрушаться при технологической и кулинарной обработке пищи. Особенно легко разрушается фолиевая кислота в овощах, при длительной варке которых потери фолацина могут достигать 80-95 %. В мясных продуктах фолиевая кислота более устойчива.

Фолиевая кислота используется в лечебных и профилактических целях при анемиях, лейкопениях, хронических гастроэнтероколитах, после резекций кишечника. Дополнительный профилактический прием фолиевой кислоты необходим беременным и кормящим женщинам.

Антагонистами фолиевой кислоты являются **сульфамидные** препараты, нарушающие у микроорганизмов использование парааминобензойной кислоты для биосинтеза фолата.

Антиметаболит фолиевой кислоты — **метотрексат**, блокирующий превращение фолиевой кислоты в тетрагидрофолат, применяется при лечении острых лейкозов, хорионэпителиомы и ряда других злокачественных новообразований у человека.

Витамин В₁₂.

Кобаламины — группа родственных соединений, производных **коррина**, обладающих биологической (витаминной) активностью **цианокобаламина**. Важнейшими представителями этой группы являются **цианокобаламин**, кристаллизующийся в виде рубиново-красных призм, разлагающийся при температуре выше 200 °С; **оксикобаламин** — фиолетово-красные иглы с температурой плавления 320 °С, постепенно разлагающиеся при температуре выше 200 °С; **аквакобаламин**, а также **метилкобаламин** и **5'-дезоксиаденозилкобаламин**. Все эти соединения имеют сложную химическую

структуру, состоящую из циклической тетрапиррольной системы коррина с ковалентно связанным атомом **кобальта (Co)** и нуклеотидной части — 5,6-диметилбензимидазола, связанного через рибозу с корриновым кольцом, атомом кобальта в α -положении к плоскости корринового кольца. Отдельные представители группы витамина B_{12} отличаются друг от друга химической природой второго лиганда, связанного с атомом Co в β -положении к плоскости кольца: у цианокобаламина этим лигандом является цианогруппа (CN), у оксикобаламина — оксигруппа (OH), у аквакобаламина — молекула воды, у метилкобаламина — метильная группа (CH_3) и у дезоксиаденозилкобаламина — 5'-дезоксиаденозил, присоединенный к атому кобальта через 5-й углеродный атом дезоксирибозы.

Оксикобаламин является одной из основных природных форм витамина B_{12} , в виде которой он транспортируется белками крови и депонируется в организме. Метилкобаламин (CH_3B_{12}) и 5'-дезоксиаденозилкобаламин (dAB_{12}) являются коферментными формами витамина B_{12} .

Обычно используемый в медицинской практике цианокобаламин, содержащий у атома кобальта цианогруппу, является основной промышленной формой витамина B_{12} . В организме он легко превращается в оксикобаламин, из которого, в свою очередь, синтезируются метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин.

Витамин B_{12} в организме животных и человека принимает каталитическое участие в двух ферментативных реакциях. В виде **метилкобаламина** является коферментом **N^5 -метилтетрагидрофолат:гомоцистеинметилтрансферазы**, катализирующей **ресинтез метионина** из гомоцистеина путем переноса на него метильной группы от N^5 -метилтетрагидрофолевой кислоты. Эта реакция играет исключительно важную роль в циклических превращениях незаменимой аминокислоты метионина, который, в форме S-аденозилметионина, служит активным донором метильных групп во многих реакциях метилирования, в частности, при биосинтезе адреналина, фосфатидилхолина, метилировании белков и нуклеиновых кислот. Поскольку метионин, отдавая свою метильную группу, превращается при этом в гомоцистеин, то метилирование последнего с помощью метилкобаламина и **N^5 -метилтетрагидрофолат:гомоцистеинметилтрансферазы**

обеспечивает реутилизацию гомоцистеина и превращение его в исходное соединение цикла — метионин, который может быть вновь использован как для биосинтеза белка, так и процессов метилирования. Одновременно эта реакция обеспечивает непрерывное поступление в цикл новых метильных групп, поставляемых N⁵-метилтетрагидрофолиевой кислотой из различных метаболических источников.

Другая коферментная форма витамина B₁₂ — **дезоксинаденозилкобаламин** необходима для функционирования **метилмалонил-КоА-мутаза**, катализирующей изомеризацию **метилмалоновой кислоты** в янтарную (в виде соответствующих ацильных производных кофермента А). Эта реакция является одним из необходимых заключительных этапов при окислении жирных кислот с нечетным числом атомов углерода или разветвленной структурой боковой цепочки холестерина, углеродного скелета аминокислот валина, изолейцина, треонина и метионина, а также при окислении **пропионовой кислоты**, продуцируемой микрофлорой кишечника, обеспечивая превращение образующихся при этом трехуглеродных и разветвленных фрагментов в янтарную кислоту, окисляемую далее в цикле трикарбоновых кислот.

Витамин B₁₂ всасывается преимущественно в подвздошной кишке с помощью так называемого внутреннего фактора, или фактора Кастла, гликопротеида, продуцируемого обкладочными клетками желудка и образующего с витамином B₁₂ комплекс, способный взаимодействовать со специфическим рецептором на поверхности клеток кишечного эпителия, обеспечивающим всасывание витамина. В отсутствие внутреннего фактора всасывание витамина B₁₂ не происходит.

Транспорт всосавшегося витамина B₁₂ кровью и его поступление в клетки тканей обеспечивается специальным транспортным белком крови — **транскобаламином II**, относящимся к фракции β-глобулинов. Другой белок крови, **транскобаламин I**, связывающий витамин B₁₂ более прочно обеспечивает депонирование некоторой части этого витамина в кровотоке.

В оксикобаламине, из которого в организме образуются коферментные формы витамина B₁₂, атом кобальта находится в окисленном, 3-валентном состоянии, в то

время как в метилкобаламине и дезоксиаденозилкобаламине он одновалентен. Поэтому биосинтез обеих коферментных форм витамина B_{12} включает две общие последовательные стадии, в ходе которых оксикобаламин с трехвалентным кобальтом восстанавливается в двухвалентный витамин $B_{12}R(Co^{2+})$, а последний — в одновалентный витамин $B_{12}S(Co^{1+})$. Эти превращения катализируют две флавиновые редуктазы, использующие в качестве источника электроны НАДН. Образование дезоксиаденозилкобаламина из витамина $B_{12}S$ осуществляет фермент **АТФ: витамин $B_{12}S$ — 5'-дезоксиаденозилтрансфераза**, переносящая на витамин B_{12} дезоксиаденозилный остаток от АТФ. Предшественником метилкобаламина является витамин $B_{12}S$, источником его метильной группы — N5-метилтетрагидрофолиевая кислота.

Недостаток витамина B_{12} приводит к тяжелым нарушениям процессов кроветворения, поражению нервной системы и органов пищеварения. Развивается **гиперхромная макроцитарная (мегалобластическая) анемия**, лейкопения и тромбоцитопения. Отмечается раздражительность, утомляемость, развитие **фуникулярного миелоза** (дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга), приводящего к парестезиям, параличам и нарушению функций тазовых органов. Со стороны пищеварительного тракта наблюдаются потеря аппетита, глоссит, ахилия, нарушение моторики кишечника.

Злокачественная анемия (анемия Аддисона-Бирмера), развивающаяся при недостатке витамина B_{12} , не связана с какими-либо функциями этого витамина непосредственно в процессах кроветворения или синтеза белков и нуклеиновых кислот (несмотря на многолетние усилия огромного числа исследователей, подобные функции у витамина B_{12} так и не были выявлены), а обусловлена вторично развивающимся нарушением обмена и функций фолиевой кислоты, попадающей в так называемую «метаболическую ловушку» из-за нарушения зависящего от витамина B_{12} переноса металлических групп от метилтетрагидрофолата на гомоцистеин.

В отличие от этого, неврологические проявления дефицита витамина B_{12} являются прямым следствием нарушения собственных функций этого витамина в

обмене разветвленных аминокислот и жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, в результате нарушается структура миелиновой оболочки нервных волокон.

Физиологическая потребность человека в витамине B_{12} невелика: для взрослых – 3,0, детей – от 0,3 до 3,0 мкг/сутки. Поэтому основной причиной его недостаточности часто являются не дефицит в пище, а нарушения всасывания и утилизации, обусловленные различными причинами: нарушением синтеза и секреции внутреннего фактора Кастла при атрофии слизистой оболочки желудка и его резекциях, появлением антител к внутреннему фактору и вырабатывающим его клеткам, удалением тонкого кишечника или его части, особенно подвздошной кишки, хроническими энтероколитами, спру, инвазией кишечных паразитов (широкий лентец), потребляющих витамин B_{12} . Особую группу составляют врожденные, генетически обусловленные дефекты синтеза и структуры внутреннего фактора, клеточных рецепторов, участвующих во всасывании витамина B_{12} и транспортирующих его белков (транскобаламины I и II).

Недостаточность витамина B_{12} алиментарного происхождения развивается при длительном отсутствии в рационе продуктов животного происхождения, являющихся единственным источником этого витамина. В частности, это может иметь место у полных вегетарианцев (веганов). Недостаток витамина B_{12} может возникнуть у беременных женщин и хронических алкоголиков.

Одним из основных методов оценки обеспеченности организма витамином B_{12} является определение его концентрации в сыворотке крови, которая в норме составляет 200-900 пг/мл. Концентрация витамина B_{12} может быть определена микробиологически с использованием в качестве тест-организма кишечной палочки *E. coli* 113. В последние годы в этих целях широко применяются методы радиоконкурентного связывания с использованием внутреннего фактора или транскобаламина II. Ряд зарубежных фирм выпускает необходимые для этого наборы.

Другим тестом, который может быть использован для оценки обеспеченности организма витамином B_{12} , является определение суточной экскреции

метилмалоновой кислоты, которая возрастает вследствие снижения активности зависящей от дезоксиаденозилкобаламина метилмалонил-КоА-мутазы. Для определения метилмалоновой кислоты используют методы газовой или жидкостной хроматографии высокого давления с последующей масс-спектрометрией.

Поскольку частой причиной дефицита витамина B_{12} являются нарушения его всасывания, то важное диагностическое значение имеют тесты, оценивающие состояние этого процесса (**тест Шиллинга** с меченым цианокобаламином).

Витамин B_{12} синтезируется исключительно микроорганизмами.

Хорошими продуцентами этого витамина являются актиномицеты, используемые для производства антибиотиков; пропионовокислые и метанообразующие бактерии, применяемые для получения витамина B_{12} методом микробиологического синтеза. В отличие от других витаминов группы В, зеленые растения витамин B_{12} не синтезируют. Поэтому основным источником этого витамина для человека, как уже отмечалось выше, являются продукты животного происхождения: мясо, творог, сыр. Особенно богаты им печень (30-60 мкг/100 г) и почки (15-25 мкг/100 г) крупного рогатого скота. В отличие от других витаминов группы В, витамин B_{12} практически не содержится в пивных и пекарских дрожжах.

Жвачные животные не нуждаются в поступлении витамина B_{12} с пищей, поскольку микрофлора рубца синтезирует его в достаточных количествах. Однако недостаток кобальта, в частности при его низком содержании в почве, нарушая синтез витамина B_{12} , ведет у этих животных к анемии и истощению («сухотка» жвачных животных).

Витамин B_{12} широко используется в профилактических и лечебных целях при анемиях различной этиологии, заболеваниях печени, центральной и периферической нервной системы. Кормовые концентраты витамина B_{12} хорошо зарекомендовали себя в животноводстве как стимуляторы роста и продуктивности сельскохозяйственных животных.

Пантотеновая кислота (витамин B_5). В химическом отношении представляет собой К-(2,4-диокси-3,3-диметил-1-оксобутил)- β -аланин.

В связи с наличием асимметрического атома углерода пантотеновая кислота существует в форме двух оптических изомеров, из которых витаминной активностью обладает только природный D(+)-изомер, тогда как L(-)-изомер биологически не активен. Синтетический рацемат, DL-пантотеновая кислота, представляющий собой смесь равных количеств D- и L-изомеров, обладает 50 % активности D(+)-пантотеновой кислоты.

В свободной форме D(+)-пантотеновая кислота — светло-желтое вязкое вещество, легко растворима в воде, спирте, уксусной кислоте, плохо растворима в эфире, практически нерастворима в хлороформе и бензоле. Водные растворы D(+)-пантотеновой кислоты вращают плоскость поляризованного света вправо: $[\alpha]$ — +37,5° (вода). D(+)-пантотеновая кислота образует хорошо растворимые в воде и легко кристаллизующиеся бесцветные соли, в частности, **D(+)-пантотенат Са**, температура плавления 193,5-195 °С.

В нейтральных водных растворах пантотеновая кислота относительно стабильна и может выдерживать нагревание при 100 °С в течение 30 минут. При нагревании в кислой или щелочной среде пантотеновая кислота гидролизуетс^я с отщеплением β-аланина.

Пантотеновая кислота широко распространена в природе, с чем связано ее название (греч. — вездесущая). Ее синтезируют зеленые растения, микроорганизмы, в том числе кишечная микрофлора млекопитающих и человека.

Коферментной формой пантотеновой кислоты является **кофермент А** (коэнзим А, КоА, SHКоА). Кофермент А играет фундаментальную роль в обмене веществ, функционируя в качестве промежуточного акцептора, переносчика и донора остатков карбоновых кислот (ацилов) в ферментативных процессах **окисления и биосинтеза жирных кислот, стерина**^х, в частности холестерина и стероидных гормонов, триглицеридов и фосфолипидов, при **окислительном декарбоксилировании кетокислот**, в частности пировиноградной и α-кетоглutarовой в цикле Кребса, биосинтезе **ацетилхолина, гема** и ряда других важных в биохимическом отношении соединений. Связывание остатков карбоновых кислот

с коферментом А происходит по концевой SH-группе кофермента. Образующаяся ацилтиоэфирная связь (ацил-SKoA, или RCO-KoA) является высокоэнергетической, что активирует связанный остаток кислоты и создает выгодные термодинамические предпосылки для его использования в реакциях ацилирования. Одним из важнейших соединений этого типа является **ацетил-KoA**, донор остатка уксусной кислоты («активного ацетата») в ферментативных реакциях ацетилирования.

Биосинтез кофермента А осуществляется в организме из пантотеновой кислоты с участием сложной ферментной системы, цистеина и АТФ. На первом этапе этих превращений пантотеновая кислота подвергается фосфорилированию с участием фермента **пантотенаткиназы** и АТФ. Образующаяся 4-фосфопантотеновая кислота ацилирует L-цистеин с образованием 4-фосфопантотеноилцистеина, который декарбоксилируется до 4-фосфопантотеина. Последний, взаимодействуя с АТФ, образует нуклеотид — дефосфо-KoA, фосфорилирование которого, опять же за счет АТФ, приводит к образованию **кофермента А**.

В связи с наличием собственного синтеза пантотеновой кислоты кишечной микрофлорой точное определение потребности человека в этом витамине весьма затруднено. Физиологическая потребность для взрослых определена на уровне 5,0, детей — от 1,0 до 5,0 мг/сутки.

Как уже отмечалось выше, пантотеновая кислота широко распространена в природе и содержится практически во всех пищевых продуктах. Особенно богаты ею, мг/100 г: говяжья печень (4,0-9,0), почки (2,5-4,0), мясо (0,5-0,6), яйца (1,3), овсяная крупа (0,9), горох (2,3 мг/100 г сухого веса), молоко и молочные продукты от 0,20 до 0,45, капуста и картофель — 0,1-0,3, хлебобулочные изделия — 0,2-0,7, во фрукты и ягоды — 0,1-0,4.

Поступление пантотеновой кислоты с обычной пищей взрослого человека колеблется в пределах 4—16 мг в сутки.

Кулинарная обработка не вызывает заметного разрушения пантотеновой кислоты, однако до 30 % ее может теряться при варке из-за перехода в воду.

В связи с достаточным содержанием пантотеновой кислоты в пищевых продуктах и наличием собственного биосинтеза ее кишечной микрофлорой недостаточность

этого витамина у человека практически не встречается. Полагают, что одним из проявлений недостаточности пантотеновой кислоты является синдром «жжения ступней» и некоторые нейрологические нарушения, в частности парестезии, наблюдавшиеся в сочетании с пеллагрой, но не поддававшиеся лечению никотиновой кислотой, тиамином и рибофлавином у плохо питавшегося гражданского населения Мадрида во время гражданской войны в Испании зимой 1937-1938 гг., а также в японских лагерях для военнопленных американцев в Юго-Восточной Азии во время Второй мировой войны. Обмен пантотеновой кислоты у человека может нарушаться при некоторых кожных заболеваниях, острых и хронических поражениях печени, колитах, длительном приеме антибиотиков.

У млекопитающих и птиц недостаток пантотеновой кислоты вызывает замедление роста, кожные нарушения, дегенеративные изменения миелиновой оболочки спинного мозга, нарушение биосинтеза стероидных гормонов, синтеза гема, процесса образования антител.

Для оценки обеспеченности организма пантотеновой кислотой исследуют ее содержание в крови и экскрецию с мочой. Однако эти показатели не очень надежны и в норме широко варьируют из-за различных размеров экзогенного синтеза пантотеновой кислоты кишечной микрофлорой.

Концентрация общей пантотеновой кислоты (включая ее производные и кофермент А) в сыворотке крови варьирует от 400 до 700 нг/мл, свободной— от 15 до 40 нг/мл. Тем не менее уменьшение суточной экскреции пантотеновой кислоты ниже 3 мг может служить указанием на ее недостаток в организме.

Для определения пантотеновой кислоты и ее производных в биологических объектах (кровь, моча, ткани) и пищевых продуктах используют микробиологические методы с применением в качестве тест-организмов *Lactobacillus arabinosus* или культуры дрожжей *Saccharomycodes ludwigii* КМ.

Химические методы определения пантотеновой кислоты основаны на колориметрическом измерении содержания β -аланина, отщепляющегося при гидролизе пантотеновой кислоты, по цветной реакции с нингидрином или 1,2-нафто-хинон-4-сульфонатом.

Для выделения пантотеновой кислоты и ее производных из биологических объектов и их разделения используют разнообразные хроматографические методы.

Содержание кофермента А в тканях может быть определено по скорости ацетилирования сульфаниламида или парааминобензойной кислоты, которая в стандартных условиях пропорциональна концентрации кофермента А. Такой же прием может быть использован в качестве функционального теста обеспеченности организма пантотеновой кислотой. В этом случае исследуют экскрецию с мочой ацетилированного сульфида или парааминобензойной кислоты после приема обследуемым стандартного количества этих подвергающихся ацетилированию субстратов.

Пантотеновая кислота применяется для профилактики и лечения ее недостаточности, особенно при нарушениях всасывания и усвоения. Кроме того, пантотеновая кислота используется при полиневритах, невралгиях, дерматитах, токсикозах беременности. Отмечен стимулирующий эффект пантотеновой кислоты на репарационные процессы при операциях и ранениях, атонии кишечника после операций на желудочно-кишечном тракте.

Антагонистом пантотеновой кислоты является **ω-метилпантотеновая кислота**, применяемая в экспериментальных исследованиях для быстрого создания недостаточности пантотеновой кислоты у экспериментальных животных, а также в клинических исследованиях на добровольцах.

Биотин (витамин Н). В химическом отношении представляет собой гексагидро-2-оксо-1Н-тиено[3,4-d]-имидазол-4-пентановую кислоту, соединение, содержащее конденсированную гетероциклическую систему имидазольного и тиюфенового колец с остатком н-валериановой кислоты. Благодаря наличию 3 асимметрических атомов углерода возможны 8 оптических изомеров биотина и 4 рацемата. Биологической активностью обладает только природный **d(+)-биотин**, остальные изомеры витаминными свойствами не обладают. d(+)-Биотин кристаллизуется из воды в виде бесцветных тонких игл с температурой плавления 232,5 °С, из 80%-ного спирта — в виде призм, плавящихся при 230 °С. Растворы

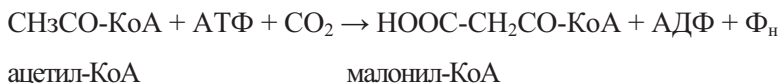
d(+)-биотин в 0,1 н. NaOH вращают плоскость поляризованного света вправо, $[\alpha]_D^{22} + 92^\circ$. Биотин плохо растворим в воде и спирте (22 и 88 мг в 100 мл при 25 °С). В эфире, хлороформе и других органических растворителях практически нерастворим. Биотин довольно устойчив, в том числе при нагревании в разбавленных растворах кислот и оснований, однако разрушается в концентрированных кислотах и щелочах.

Специфическая функция биотина в обмене веществ определяется тем, что он входит в состав активного центра **карбоксилаз** — ферментов, осуществляющих карбоксилирование органических кислот, т. е. включение в них CO_2 с образованием новой карбоксильной группы COOH .

Биотинзависимые карбоксилазы играют важную роль в ассимиляции животными тканями углекислоты, осуществлении и регуляции ряда ответственных этапов углеводного и липидного обменов.

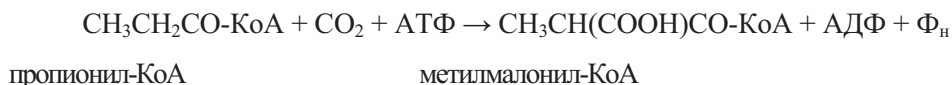
Среди реакций карбоксилирования, происходящих с участием биотина, важнейшими являются:

1. Карбоксилирование остатка уксусной кислоты в форме ацетил-КоА с образованием малонил-КоА:



Эта реакция, катализируемая **ацетил-КоА-карбоксилазой**, является важнейшим подготовительным этапом биосинтеза жирных кислот, которые образуются в организме из ацетил-КоА путем последовательного присоединения к нему остатков малонил-КоА. В результате молекула жирной кислоты всякий раз наращивается на два углеродных атома.

2. Карбоксилирование пропионовой кислоты (в форме пропионил-КоА), при этом последний превращается в метилмалонил-КоА:



Эту реакцию катализирует биотин-зависимая **пропионил-КоА-карбоксилаза**. Основным источником пропионил-КоА в организме, как уже было отмечено в

разделе, посвященном витамину В₁₂, является окисление жирных кислот с разветвленным углеродным скелетом или нечетным числом атомов углерода, боковой цепочки холестерина, аминокислот изолейцина, метионина и треонина. Кроме того, пропионовая кислота может попадать в кровоток из кишечника (у животных — из рубца), где она синтезируется микрофлорой. Карбоксилирование пропионовой кислоты в метилмалоновую, которая затем изомеризуется в янтарную кислоту с помощью метилмалонил-КоА-изомеразы, коферментом которой является образующийся из витамина В₁₂ дезоксиаденозилкобаламин, является единственным путем утилизации и окисления остатка пропионовой кислоты.

3. Карбоксилирование пировиноградной кислоты с образованием щавелевоуксусной кислоты (оксалоацетата):



Эта реакция, катализируемая **пируваткарбоксилазой**, имеет весьма важное метаболическое и регуляторное значение, поскольку с ее помощью осуществляется непрерывное пополнение пула щавелевоуксусной кислоты, необходимой для бесперебойной работы цикла Кребса.

Катализируемое пируваткарбоксилазой образование щавелевоуксусной кислоты является важнейшим начальным этапом **глюконеогенеза** — ресинтеза глюкозы из молочной и пировиноградной кислот.

Во всех перечисленных реакциях функция биотина, входящего в состав каталитического центра соответствующих карбоксилаз, состоит в том, что он осуществляет **активацию** СО₂ путем ее присоединения с участием АТФ по N'-атому уреидной группы биотина и последующий перенос активной СО₂ на тот или иной акцептор.

В каталитическом центре карбоксилаз биотин связан с белковым апоферментом посредством пептидной связи между карбоксильной группой боковой цепочки биотина и **Е-аминогруппой остатка лизина** в молекуле апофермента.

Включение биотина в состав активного центра карбоксилаз осуществляет специальный фермент **биотинлигаза**. Присоединение происходит в два этапа с промежуточным образованием **биотиниладенилата**, активированной формы биотина, из которой он переносится на *E*-аминогруппу лизинового остатка апофермента соответствующей карбоксилазы.

Биотин довольно широко распространен в природе. Особенно богаты им, мкг/100 г: дрожжи (100-200), печень и почки (90-100), а из растительных продуктов — горох и овсяная крупа (20). Содержание биотина в молочных продуктах 3-5, куриных яйцах — 20, хлебобулочных изделиях 1,2-2,5, зеленом горошке — 5,3 г, большинстве овощей и фруктов — в пределах 0,1-1,5 мкг/100 г.

В сыром яичном белке присутствует гликопротеид **авидин**, связывающий биотин в прочный комплекс, не расщепляемый ферментами пищеварительного тракта и нарушающий утилизацию биотина организмом. В связи с этим прием в пищу больших количеств сырых яиц может вызвать недостаточность биотина. При варке яиц авидин денатурирует и утрачивает способность связывать биотин.

Биотин синтезируется кишечной микрофлорой, биодоступность образующегося таким образом биотина и его роль в обеспечении организма человека является предметом дискуссий. Физиологическая потребность для взрослых — 50,0, детей — от 10,0 до 50,0 мкг/сутки.

Недостаточность биотина в обычных условиях у человека не наблюдается.

Основными проявлениями его дефицита, вызванного у добровольцев путем ежедневного включения в диету 200 г сырого яичного белка, являлись: пепельная бледность и шелушение кожи, атрофия вкусовых сосочков языка, мышечные боли, вялость, сонливость, потеря аппетита. У животных одним из проявлений недостаточности биотина является выпадение шерсти и дерматит по типу десквамационной себореи, гиперкератоз, отек конечностей, накопление в крови пировиноградной кислоты, ацидоз и гипогликемия.

Описаны врожденные нарушения функций биотина, обусловленные генетическими дефектами биотинзависимых карбоксилаз; врожденная недостаточность пируваткарбоксилазы, врожденная пропionатацедемия

(«кетотическая гиперглицинемия»), обусловленная дефектом пропионил-КоА-карбоксилазы и др.

Для количественного определения биотина предложены колориметрические методы. Один из них основан на гидролизе биотина в концентрированной кислоте и определении образующейся диаминокарбоновой кислоты по цветной реакции с нингидрином.

В другом методе используется специфическая цветная реакция на уреидный цикл биотина с *n*-диметиламиноцинамальдегидом. Чувствительность этих методов не велика: 100 и 10 мкг/мл. Более чувствительны (0,025-0,5 нг/мл) микробиологические методы определения с применением в качестве тест-организмов *Lactobacillum plantarium* 8014 ATCC, *Saccharomyces cerevisiae* 7754 ATCC, *Neurospora crassa* и др. Однако эти микроорганизмы способны использовать не только биотин, но и некоторые его аналоги и метаболиты, не активные для человека, что затрудняет определение истинного содержания биотина в биологических объектах и является одной из причин большой вариабельности получаемых данных.

Биотин находит применение при циррозе печени, сахарном диабете и некоторых других заболеваниях, нарушающих его утилизацию. Имеются данные о положительном влиянии биотина при некоторых кожных заболеваниях, в частности

псориазе, при нарушениях липидного обмена, сердечно-сосудистых заболеваниях.

1.3. ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

1.4. Минорные активные вещества пищи

Как уже было отмечено ранее, наряду с витаминами, необходимость которых для животных и человека установлена бесспорно, в пище имеются биологически активные вещества, дефицит которых не приводит в силу тех или иных причин к явно выраженным нарушениям или которые по своим функциям ближе не к витаминам, а к другим незаменимым пищевым веществам, обладающим

индивидуальным участием в обмене веществ. Они могут позиционироваться как минорные биологические активные вещества пищи.

Биофлавоноиды (витамин Р) — группа биологически активных веществ растительного происхождения, оксипроизводных **флавана**, обладающих способностью увеличивать прочность кровеносных капилляров. Общей чертой химической структуры различных биофлавоноидов является наличие у них нескольких **фенольных гидроксильных**, которые могут быть метилированы или образовывать гликозидные связи с остатками сахаров: глюкозы, рамнозы, рамноглюкозы. Известно более 2000 различных биофлавоноидов. Важнейшими из них являются производные флавана: **д-катехин** и **1-эпикатехин**, представляющие собой стереоизомеры 3,5,7,3',4'-пентаоксифлавана; производные флавона: **кверцетин** (3,5,7,3',4'-пентаоксифлаван) и его гликозиды — **кверцитрин** (кверцетин-3-рамнозид) и **рутин** (кверцетин-3-рамноглюкозид), а также производные флаванона: **гесперетин** (5,7,3'-триокси-4-метоксифлаванон) и его рамноглюкозид **гесперидин**. Кроме того, известны биофлавоноиды с разомкнутым пирановым кольцом: халконы и дигидрохалконы. Биологической активностью витамина Р обладают также кумарины и антоцианы.

Большинство биофлавоноидов — кристаллические вещества желтого, желто-зеленого или оранжевого цвета, нерастворимые в эфире, хлороформе и бензоле. Катехины хорошо растворяются в воде. Рутин и кверцетин практически нерастворимы в холодной воде, трудно растворимы в кипящей воде и спиртах, растворяются в разбавленных щелочах.

Как уже было отмечено, биофлавоноиды обладают способностью повышать прочность кровеносных капилляров и нормализовывать их проницаемость.

Эти соединения получили название «витамин Р» (по первой букве английского слова permeability — проницаемость).

Количество разнообразных в химическом отношении биофлавоноидов, поступающих с пищей, довольно велико. Биофлавоноиды не накапливаются в

организме, а подвергаются быстрым окислительным превращением до фенольных кислот: п-оксибензойной, м-оксибензойной, ванилиновой, протокатеховой и т. д. Все это затрудняет разработку прямых методов оценки обеспеченности организма человека биофлавоноидами путем определения этих соединений или продуктов их катаболизма в крови и моче.

Потребность человека в витамине Р составляет 50, в т.ч. катехины – 100 мг/сутки.

Согласно действующему нормативному документу (МР 2.3.1.0253-21) к числу основных фенольных соединений относятся представители фенольных (гидроксibenзойных и гидроксикоричных) кислот, флавоноидов (флавонолов, флаванонов, флаван-3-олов, флавонов, антоцианинов, изофлавоноидов), полимерных фенольных соединений (конденсированных и гидролизуемых танинов) и стильбенов. Для взрослых адекватные уровни потребления фенольных соединений составляют, мг/сутки: для гидроксibenзойных кислот – 50, гидроксикоричных кислот – 200, флавонолов – 30, флаванонов – 30, флаван-3-олов – 200, флавонов – 10, антоцианинов – 50, изофлавоноидов – 2, конденсированных танинов – 200, гидролизуемых танинов – 200, стильбенов – 2 мг/сутки (вводятся впервые). Для детей 7—18 лет адекватные уровни потребления флавоноидов составляют от 150 до 250, в том числе флаван-3-олов (катехинов) – от 50 до 100 мг/сутки.

Биофлавоноиды принимают участие в ферментативном окислении аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую, которая является транспортной формой витамина С, легко проникающей через биологические мембраны.

Образующаяся при окислении биофлавоноидов п-оксибензойная кислота является ключевым предшественником бензохинонового кольца у бихинонов, что может указывать на участие биофлавоноидов в биосинтезе этого важного переносчика электронов в цепи окислительного фосфорилирования.

Существенная роль в механизме действия биофлавоноидов принадлежит их антиоксидантным свойствам, в частности способности тормозить свободнорадикальные процессы перекисного окисления липидов и окислительной

модификации липопротеидов. Участвуют в регуляции защитно-адаптационного потенциала организма. С этой функцией биофлавоноидов связывают перспективы их применения для снижения риска сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также их **радиопротекторные** эффекты.

Как уже отмечалось, биофлавоноиды являются продуктами жизнедеятельности растений. Особенно богаты ими листья чая, плоды цитрусовых (их кожура), шиповника, черноплодной рябины. Эти растения служат источником для получения медицинских препаратов биофлавоноидов. Значительные количества биофлавоноидов содержатся в красном перце, черной смородине, землянике, малине, вишне, облепихе, некоторых сортах яблок, слив и винограда. В животных тканях биофлавоноиды обнаруживаются только после их приема с пищей.

В последнее время все большее внимание привлекают **изофлавоны сои: гинестеин, даидзеин, глицитеин** — и их гликозиды: **генистин, даидзин и глицитин**, — обладающие **эстрогеноподобной** активностью и проявляющие выраженное **антиатерогенное, противоопухолевое и остеотропное** действие.

Для определения отдельных биофлавоноидов в растительном сырье и биологических объектах используют различные методы хроматографии с последующей спектрофотометрией или по цветной реакции с диазотированными аминами, например с реактивом Фолина. Чувствительность последнего метода — 10-250 мкг/мл.

Биофлавоноиды: рутин, кверцетин, — а также препараты витамина Р из листьев чая, черноплодной рябины и цитрусовых применяют в комплексе с аскорбиновой кислотой для профилактики и лечения С- и Р-гиповитаминозов, при заболеваниях, сопровождающихся повышением проницаемости кровеносных сосудов, геморрагических диатезах, атеросклерозе. Биофлавоноиды используют также в качестве пищевых красителей, антиоксидантов и дубильных веществ.

Холин. В химическом отношении холин представляет гидрат окиси триметил-β-оксиэтиламмония, $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]\cdot\text{OH}^-$, т.е. аминоэтиловый спирт, содержащий у атома азота три метильных группы. Это соединение с

трудом кристаллизуется из-за своей исключительно высокой гигроскопичности и обычно существует в виде бесцветной вязкой сиропообразной жидкости с резко выраженными щелочными свойствами. Важнейшей солью холина и основной формой его промышленного выпуска (в том числе основным медицинским препаратом) является **холинхлорид** $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]\text{Cl}^-$, бесцветные гигроскопичные кристаллы с температурой плавления 105-107,5 °С. Как основание холина, так и его соли хорошо растворяются в воде, спирте, эфире и бензоле.

Холин широко распространен в природе, присутствует в животных тканях, растениях и микроорганизмах.

Значение холина для процессов жизнедеятельности определяется тем, что он входит в состав **холинфосфатидов** (лецитина) и **сфингомиелина**, из которых первые являются обязательным компонентом липопротеиновых мембран клеток и субклеточных структур (митохондрий, ядер, цитоплазматического ретикулума), а второй участвует в образовании оболочки нервных клеток и волокон. Холин является также предшественником важнейшего нейромедиатора **ацетилхолина** и может использоваться как **донор металльных групп** в реакциях метилирования.

В отличие от витаминов группы В холин не принимает участия в механизмах ферментативного катализа, а используется в качестве пластического вещества при построении ряда важнейших структур живой ткани и синтезе биологически активных веществ. Холин может синтезироваться в организме из аминокислоты серина. Все это не дает основания относить холин к витаминам. В то же время, поскольку холин выполняет в организме жизненно важные функции, а его эндогенный синтез у животных и человека ограничен, то он должен в обязательном порядке поступать с пищей и является, таким образом, незаменимым пищевым веществом.

Потребность взрослого человека в холине зависит от обеспеченности рациона белком (как источником серина и метионина), витамином B_{12} и фолатином, участвующими в эндогенном синтезе холина.

Адекватный уровень потребления, мг/сутки: для взрослых – 500; для детей 0—12 месяцев – 50—70; 1—3 лет – 70—90; 4—6 лет – 100—200; 7—18 лет – 200—500.

Недостаток холина в пище, в сочетании с белковой недостаточностью, может вызывать **жировую дегенерацию** печени и способствовать развитию **цирроза**. У экспериментальных животных дефицит холина ведет к геморрагической дегенерации почек, в основе которой могут лежать нарушения процессов свертывания крови. Недостаток холина у человека встречается очень редко, главным образом в сочетании с белковой недостаточностью.

Надежных тестов обеспеченности человека холином практически нет. Содержание общего холина (включая холин фосфолипидов) в цельной крови составляет 35 мг/100 мл. Свободный холин обнаруживается лишь в сыворотке крови, где его концентрация колеблется в пределах 4,7-6,8 мкг/мл.

Для количественного определения холина существуют колориметрические и микробиологические методы с использованием в качестве тест-организма плесени *Neurospora crassa*.

Холин входит в состав многих пищевых продуктов. Растительные продукты содержат меньше холина, чем животные. В последних содержание холина пропорционально содержанию в них фосфолипидов. Лучшим источником холина является яичный желток; богаты им печень (1,1—1,2 г/100 г), мозг, поджелудочная железа. Из растительных продуктов наиболее хорошим источником - бобовые. В злаках холин находится в зародышевой части зерна. При варке мяса и печени потери холина составляют 18 %, растительных продуктах — от 11 до 14%.

Холин является одним из так называемых **липотропных** веществ, предупреждающих или уменьшающих жировую инфильтрацию печени. Холинхлорид применяется при лечении гепатитов, цирроза печени, атеросклероза, хронического алкоголизма.

Инозит (моноинозит). В химическом отношении представляет шестиатомный циклический спирт гексаоксициклогексан. Он может существовать в виде восьми *цис*- и *транс*-стереоизомеров. Один из них, оптически недеятельный

миоинозит (мезоинозит) является природной биологически активной формой. Это соединение существует в виде бесцветных кристаллов, с температурой плавления 225-227 °С, хорошо растворимых в воде (10-14 г/100 г), нерастворимых в органических растворителях.

Биологическая функция миоинозита определена его участием в построении **инозитфосфатидов** — обширной группы фосфолипидов, принимающих участие в построении мембранных структур клеток и внутриклеточных образований, в частности нервной ткани и играющих важную роль в транспорте катионов через биологические мембраны.

Подобно холину, инозит не является витамином, хотя и относится к незаменимым пищевым веществам. Адекватный уровень потребления, мг/сутки: для взрослых — 500; для детей 0—12 месяцев — 30—40; 1—3 лет — 50—60; 4—6 лет — 80—100; 7—18 лет — 200—500. Недостаток инозита у экспериментальных животных вызывает выпадение волос, нервно-трофические расстройства (нарушение координации движений, судороги конечностей, нарушение и потерю зрения, двигательной деятельности желудка и кишечника), способствует, при недостатке белка, развитию жировой дистрофии печени, у птиц ведет к снижению содержания гемоглобина, развитию нормоцитарной анемии.

Инозит широко распространен в природе. Из продуктов животного происхождения наиболее богаты мозг (200 мг/100 г), печень и сердце (60-200 мг/100 г). Мясо, рыба, яйца, молоко содержат меньшие количества инозита (10-50 мг/100 г). Из растительных продуктов хорошим источником инозита являются апельсины (250 мг/100 г), зеленый горошек (150-240 мг/100 г), пшеничные отруби и зародыши (соответственно 100 и 700-900 мг/100 г). Другие фрукты и овощи содержат незначительные количества (20-85 мг/100 г). Богаты инозитом дрожжи. В животных продуктах инозит присутствует главным образом в виде инозитфосфатидов, в растительных — в виде гексафосфорного эфира — **фитина**.

Концентрация свободного инозита в крови составляет 0,37-0,76 мг/100 г. Инозит используют как **липотропное средство** при болезнях печени. Имеются

данные, что его включение в диету способствует уменьшению жировой инфильтрации печени у больных со злокачественными опухолями.

Гексафосфорный эфир инозита, фитин, присутствующий в зерновых продуктах, способен прочно связывать ионы **железа** и **кальция**, делая невозможным их всасывание в кишечнике, как это отмечено выше. Именно этим обусловлена высокая частота рахита и железодефицитной анемии в группах населения, одним из основных продуктов питания которых является хлеб из пресного теста. В дрожжевом тесте фитин расщепляется под влиянием **фитазы дрожжей** и тем самым утрачивает свое тормозящее действие на всасывание железа и кальция. Поскольку в желудочно-кишечном тракте человека фитаза отсутствует, то целесообразность использования фитина в лечебных целях в качестве дополнительного источника фосфора представляется сомнительной.

Липоевая кислота (тиоктовая кислота, витамин N). В химическом отношении представляет собой 6,8-дитиооктановую кислоту, т. е. октановую кислоту, содержащую в положении 6 и 8 дисульфидный мостик.

Липоевая кислота существует в виде двух оптически активных стереоизомеров и рацемата. Выделенная из природных источников (печень быка) L(+)-липоевая кислота кристаллизуется в виде желтых пластинок с температурой плавления 47,5 °C (из гексана) и вращает плоскость поляризованного света вправо, $[\alpha]_D^{25} + 96,7^\circ$ (бензол). Тот же изомер, полученный синтетически, имеет температуру плавления 49-50 °C и $[\alpha]_D^{20} + 113^\circ$.

Синтетический рацемат, D, L-липоевая кислота, плавится при 60-61 °C. Она поглощает свет в ближней ультрафиолетовой области с максимумом поглощения при 335 нм. Кроме липоевой кислоты из природных источников выделен также ее сульфоксид. Эти два соединения: природную липоевую кислоту и ее сульфоксид называют соответственно α -липоевой и β -липоевой кислотами.

Липоевая кислота легко восстанавливается цинком в кислой среде или боргидридом натрия в этаноле с образованием **дигидролипоевой кислоты**, содержащей вместо дисульфидной группы две SH-группы.

Биологическая активность и значение липоевой кислоты для процессов жизнедеятельности определяются ее участием в составе каталитического центра **липоилтрансацилазы** — одного из ферментов сложных мультиферментных комплексов, катализирующих окислительное декарбоксилирование пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот. В ходе превращений, катализируемых указанными комплексами, липоевая кислота, связанная амидной связью с ϵ -аминогруппой лизина в каталитическом центре липоилтрансацилазы, выполняет роль промежуточного переносчика альдегидного остатка подвергшейся декарбоксилированию пировиноградной или α -кетоглутаровой кислоты от тиаминдифосфата на кофермент А. При этом альдегидный остаток подлежит одновременному окислению до соответствующего ацильного остатка (ацетила или сукцинила) за счет восстановления липоевой кислоты в дигидролипоевую. Таким образом, функции липоевой кислоты в этих процессах тесно переплетаются с функциями витамина В₁ как предшественника тиаминдифосфата, оперирующего на первом этапе окислительного декарбоксилирования пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот. На значение этих реакций в энергетическом и пластическом обеспечении жизнедеятельности указано в разделе, посвященном тиамину.

Липоевая кислота является незаменимым фактором роста ряда микроорганизмов, неспособных к ее синтезу. Показана способность к синтезу липоевой кислоты кишечной палочкой. Однако вопрос о роли кишечной микрофлоры в обеспечении человека липоевой кислотой и возможности ее эндогенного синтеза в животных тканях не изучен, в связи с чем она не может быть с достаточным основанием отнесена к витаминам и рассматривается в группе витаминоподобных соединений.

Недостаточность липоевой кислоты у человека не описана, адекватный уровень потребления для здорового человека составляет 30 мг в сутки.

Для количественного определения липоевой кислоты применяют микробиологические методы с использованием мутантных штаммов *Streptococcus faecalis*

R и *Streptococcus faecalis* 10 C 1, а также *Escherichia coli* W 1485, неспособных синтезировать эту кислоту.

Колориметрические методы, основанные на нитропруссидной реакции (чувствительность 10-100 мкг/мл) или на восстановлении липоевой кислоты в дигидролипоевую и взаимодействии последней с феррицианидом (чувствительность 5-50 мкг), используются для анализа чистых препаратов липоевой кислоты и не пригодны для ее изучения в биологическом материале.

Имеются полярографические методы определения липоевой кислоты, методы газовой и тонкослойной хроматографии.

Концентрация липоевой кислоты в сыворотке крови человека составляет 16-24 мкг/л, экскреция с мочой у детей — 7-24 мкг в сутки, у взрослых — 10-20 мкг за 12 часов.

Липоевая кислота обладает **антиоксидантным** и **липотропным** свойствами, улучшает функцию печени, оказывает детоксицирующее действие при отравлении четыреххлористым углеродом, алкоголем, солями тяжелых металлов и других интоксикациях.

Липоевую кислоту и ее амид (липоамид) назначают с профилактической и лечебной целью при коронарном атеросклерозе, заболеваниях печени, диабетическом полиневрите.

Выраженное гепатотропное действие липоевой кислоты может быть обусловлено ее способностью вступать в тиолдисульфидные взаимодействия, поддерживая в восстановленном состоянии биологически активные SH-группы различных белков и ферментов.

Оротовая кислота (витамин В₁₃). Оротовая кислота (синонимы — урацил-4-карбоновая, 2,4-диоксипиримидин-6-карбоновая кислота) представляет белое кристаллическое вещество с температурой плавления 345-346 °С (с разложением). Обладает максимумом поглощения в ультрафиолетовом свете при 280 нм в кислой среде (рН 2,0) и при 286 нм в щелочной (рН 12,0). Оротовая кислота растворима в воде (0,2 г/100 мл при 18 °С) и щелочах, нерастворима в разбавленных кислотах.

Обладает кислотными свойствами, образует устойчивые соли с металлами, например **оротат калия**.

Оротовая кислота присутствует в животных тканях, растениях и микроорганизмах. Особенно богаты ею дрожжи, печень и молоко, откуда она была впервые выделена.

Биологическое значение оротовой кислоты состоит в том, что из нее в организме синтезируются **пиримидиновые основания**: урацил, цитозин и тимин, используемые для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Синтез пиримидиновых нуклеотидов из оротовой кислоты осуществляется путем присоединения к ней D-рибозил-5-фосфата, источником которого является 5-фосфорибозил-1-пирофосфат. Образующийся при этом оротидин-5-фосфат (оротидиловая кислота) подвергается декарбоксилированию с образованием уридин-5-фосфата (урациловой кислоты). Последний превращается в уридинтрифосфат (УТФ) и цитидинтрифосфат (ЦТФ).

Наряду с участием в синтезе нуклеиновых кислот, образующиеся из оротовой кислоты пиримидиновые нуклеотиды играют важную роль кофакторов-переносчиков: УТФ — в обмене и биосинтезе углеводов, ЦТФ — биосинтезе фосфолипидов.

Оротовая кислота является единственным соединением с уже сформированным пиримидиновым циклом, которое используется для дальнейшего синтеза пиримидиновых нуклеотидов при его поступлении извне с пищей или фармакологическими препаратами. В отличие от нее свободные урацил, цитозин и тимин не утилизируются в тканях. Это придает оротовой кислоте особое значение единственного утилизируемого преформированного предшественника пиримидиновых нуклеотидов.

Оротовая кислота синтезируется в организме животных и человека из L-аспарагиновой кислоты и карбамоилфосфата по схеме:

аспарагиновая кислота + карбамоилфосфат → уреидоантарная кислота → дегидрооротовая кислота → оротовая кислота

В связи с наличием собственного синтеза оротовой кислоты она не является витамином для животных и человека, но служит фактором роста (незаменимым пищевым веществом) для ряда микроорганизмов, неспособных к ее синтезу.

Адекватный уровень потребления для взрослых составляет 300 мг/сутки. В условиях, предъявляющих повышенные требования к интенсивности синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот, например, в период интенсивного роста, при репарационных и регенераторных процессах после операций, кровопотерь и т.п., дополнительное введение оротовой кислоты, экономя организму значительную биохимическую работу по ее синтезу и увеличивая в тканях пул этого предшественника пиримидиновых нуклеотидов, может оказывать существенное стимулирующее влияние на течение указанных процессов.

В связи с этим препараты оротовой кислоты могут включаться в комплексную терапию постгеморрагических анемий, у хирургических больных в послеоперационном периоде, при дистрофии миокарда, алиментарной и алиментарно-инфекционной дистрофии у детей, повышенных физических нагрузках, других показаниях для стимуляции анаболических процессов. Имеются данные о благоприятном влиянии оротовой кислоты на рост и развитие недоношенных детей.

Оротовая кислота мало токсична (AD_{50} для лабораторных животных 2500 мг/кг). Однако добавление 1 % оротовой кислоты к рациону вызывает жировую дистрофию печени, обусловленную нарушением баланса между пиримидиновыми и пуриновыми нуклеотидами. Добавление к рациону аденина (пуриновое основание) предотвращает эти нарушения, в связи с чем препараты оротовой кислоты лучше использовать в комплексе с пуриновыми основаниями, в частности с аденином.

Оротовую кислоту определяют микробиологически с *Lactobacillus bulgaricus* или спектрофотометрически после предварительного выделения методами хроматографии. Предложен чувствительный ферментативный метод определения оротовой кислоты с помощью оротидилатпирофосфорилазы и оротидилатдекарбоксилазы из пекарских дрожжей. В норме оротовая кислота в сыворотке и моче здоровых людей почти не обнаруживается. Значительные

количества оротовой кислоты в моче появляются после приема ее препаратов или азауридина, нарушающего синтез пиримидиновых оснований, а также при **оротатацидурии**, обусловленной врожденным дефектом использования оротовой кислоты для биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов.

L-карнитин (витамин В₁). В химическом отношении представляет собой внутреннюю соль γ -триметиламино- β -оксималяной кислоты $(\text{CH}_3)_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COO}-$. Рацемический D,L-карнитин представляет кристаллическое вещество с температурой плавления 197-212 °С (с разложением), очень гигроскопичное, хорошо растворимое в воде и спирте. Оптически активный стереоизомер L-карнитин вращает плоскость поляризованного света влево, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 23,5^\circ$. С HCl D,L-карнитина образует гидрохлорид D,L-карнитина с точкой плавления 116 °С (с разложением). Гидрохлорид L-карнитина плавится при 137-139 °С, вращает плоскость поляризованного света вправо, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 20,4^\circ$.

L-карнитин присутствует в животных тканях, растениях и микроорганизмах (дрожжах). Особенно высоко его содержание в мышцах (20-50 мг/100 г).

Карнитин осуществляет важную биохимическую функцию в обмене (окислении) жирных кислот, принимая участие в транспорте последних из цитоплазмы клеток в митохондрии. На первом этапе этого процесса происходит перенос остатка жирной кислоты от цитоплазматического ацилкофермента А на карнитин, катализируемый ацил-КоА-карнитин-0-ацитлтрансферазой. Образующийся эфир жирной кислоты и карнитина легко проходит через митохондриальную мембрану и поступает внутрь митохондрий, где остаток жирной кислоты вновь переносится от карнитина на внутримитохондриальный кофермент А и подвергается последовательному окислительному расщеплению.

Животные и человек способны к собственному синтезу карнитина, в связи с чем он не является для них незаменимым пищевым веществом. В то же время ряд насекомых, например мучной червь *Tenebrio molitor*, неспособны к синтезу карнитина и должны получать его с пищей. Для них это соединение является витамином.

Поскольку карнитин способствует процессу энергообразования за счет окисления жирных кислот, он находит применение при тяжелых физических или спортивных нагрузках. В качестве лекарственного препарата используют карнитина хлорид, назначаемый в качестве анаболического средства при отсутствии аппетита, гипотрофии, задержке роста у детей, а также в комплексной терапии заболеваний у взрослых, при которых показано применение нестероидных анаболических средств. Адекватный уровень потребления, мг/сутки: для взрослых – 500; для детей 0—12 месяцев – 30—40; 1—3 лет – 50—60; 4–6 лет – 80—100; 7—18 лет – 200—500.

Витамин U (S-метилметионин, метилметионинсульфоний). Витамин U (от лат. *ulcus* — язва) в химическом отношении представляет собой соль (обычно хлорид) 3-амино-3-карбоксипропилдиметилсульфония $[\text{HOOCCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}^+(\text{CH}_3)_2] \cdot \text{Cl}^-$ и является производным аминокислоты метионина, содержащим дополнительную металную группу, присоединенную к атому серы. Наряду с хлоридом, известны бромид, йодид, сульфат, другие соли метилметионинсульфония. Хлорид метилметионинсульфония имеет вид белого кристаллического вещества, сладко-солончатого вкуса, с запахом капусты. Он хорошо растворим в воде, водном спирте, нерастворим в абсолютном спирте и эфире, гигроскопичен, при нагревании и длительном (до года) хранении разлагается, неустойчив на свету.

Метилметионинсульфоний является физиологически активным веществом пищи, обладающим лечебным противоязвенным действием, основным фактором, ответственным за лечебный эффект капустного сока при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Метилметионинсульфоний в больших количествах содержится в капусте (50-85 мг/100 г), спарже (100-160 мг/100 г), зелени петрушки, репе, перце, моркови, томате, луке.

В организме человека и животных метилметионинсульфоний активно включается в обмен веществ в качестве донора метильных групп в реакциях метилирования. Важнейшей реакцией этого типа является участие метилметионинсульфония в биосинтезе метионина из гомоцистеина. При этом

образуются сразу две молекулы метионина: одна из подвергающегося метилированию гомоцистеина, другая — из отдающего одну из метильных групп метилметионинсульфония.

Тем не менее незаменимость этого соединения для человека и животных не доказана, поэтому оно не может быть отнесено к витаминам или иным незаменимым пищевым веществам, а рассматривается как физиологически активное минорное вещество.

Метилметионинсульфоний хлорид может применяться в комплексной терапии больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, при хроническом гастрите. Прием этого препарата способствует снижению гиперсекреции и нормализации кислотовыделительной функции желудка, исчезновению болей и диспептических явлений, заживлению язвы, улучшению моторной функции толстого и тонкого кишечника, желчного пузыря.

Механизм терапевтического действия метилметионинсульфония не выяснен. Возможно, что, участвуя в реакциях метилирования, метилметионинсульфоний способствует интенсификации обмена веществ в слизистой оболочке желудка и кишечника, стимулирует репаративные процессы, ведущие к рубцеванию и заживлению язвы. Метилируя гистамин, метилметионинсульфоний превращает его в неактивную форму, что способствует уменьшению желудочной секреции и болей.

Метилметионинсульфоний может быть определен количественно микробиологическим методом с *Lactobacillus arabinosus* или колориметрически, по реакции с 1,2-нафтохинонсульфонатом калия. Адекватный уровень потребления для взрослых – 200 мг/ сутки.

Пангамовая кислота (витамин B₁₅). Природные и синтетические препараты пангамовой кислоты, в частности пангамат кальция, проявляют в экспериментальных и клинических исследованиях многообразные эффекты: способность повышать устойчивость животных к недостатку кислорода, выносливость к физическим нагрузкам, детоксицирующие свойства при отравлениях этанолом и синильной кислотой, липотропное действие при жировой

инфильтрации печени, вызванной дефицитом белка и т. п. В связи с этим пангамовая кислота нашла терапевтическое применение при сердечно-сосудистых заболеваниях, атеросклерозе, заболеваниях печени (циррозы, гепатиты), хроническом алкоголизме, в том числе при абстинентном синдроме. Препараты пангамовой кислоты назначаются спортсменам для повышения эффективности тренировки и достижения более высоких спортивных результатов. Некоторые из этих эффектов связывают с наличием в молекуле пангамовой кислоты двух метильных групп при атоме азота, которые могут использоваться в процессах биологического метилирования.

Пангамовая кислота не является витамином или иным незаменимым пищевым веществом, а скорее, относится к биологически (фармакологически) активным соединениям. Физиологическая потребность – 100 мг/сутки.

Парааминобензойная кислота. Представляет белое или желтоватое кристаллическое вещество с температурой плавления 186-187 °С, плохо растворимое в воде (0,34 % при 12,8 °С), лучше в 90%-ном спирте и эфире.

Парааминобензойная кислота широко распространена в природе: в животных тканях, растениях, микроорганизмах, пищевых продуктах. В значительных количествах обнаруживается в печени (2,5 мкг/г), почках (1,8 мкг/г), мышцах (0,64—1,7 мкг/г), в крови (2-70 мкг/100 мл). С мочой у человека парааминобензойная кислота выводится главным образом в ацетилированном состоянии (0,8-3,3 мг/сут.) и небольших количествах (60-280 мкг/сут.) — в свободной форме.

Биологическое значение парааминобензойной кислоты состоит в том, что она входит в состав фолиевой кислоты и ее производных. Парааминобензойная кислота является фактором роста (витамином) для ряда микроорганизмов, в том числе патогенных, которые синтезируют из нее фолиевую кислоту.

Животные и человек не способны использовать парааминобензойную кислоту для синтеза фолиевой кислоты и должны получать последнюю в готовом виде с пищей. В связи с этим парааминобензойная кислота не является для животных и человека витамином. Тем не менее наличие определенного количества

парааминобензойной кислоты в пище является необходимым условием нормального функционирования кишечной микрофлоры.

Показано ее антигистаминное действие, стимулирующее влияние на центральную нервную систему, пигментацию волос, фотозащитный эффект в дерматологии. Адекватный уровень потребления для взрослых – 100 мг/сутки.

Этиловый эфир парааминобензойной кислоты — **анестезин** и диэтиламиноэтиловый эфир — **новокаин** нашли, как известно, исключительно широкое применение в качестве местных анестетиков.

Антагонистами парааминобензойной кислоты являются **сульфаниламидные препараты**, антимикробное действие которых основано на их способности конкурентно нарушать использование парааминобензойной кислоты для синтеза фолиевой кислоты микроорганизмами.

К минорным биологически активным веществам пищи относятся также:

Коэнзим Q₁₀ (убихинон). Участвует в энергетическом обмене, способствуя синтезу АТФ. Обладает антиоксидантной активностью. Адекватный уровень потребления для взрослых – 30 мг/сутки.

Липоевая кислота. Входит в состав митохондриальных мультиферментных комплексов, участвует в обмене глюкозы, модулирует активность сигнальных молекул. Адекватный уровень потребления для взрослых – 30 мг/сутки.

Метилметионинсульфоний. Принимает участие в обмене веществ в качестве донора метильных групп в реакциях биологического метилирования. Адекватный уровень потребления для взрослых – 200 мг/сутки.

Оротовая кислота. Обеспечивает синтез нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Адекватный уровень потребления для взрослых – 300 мг/сутки.

Парааминобензойная кислота. Участвует в метаболизме белков и кроветворении. Адекватный уровень потребления для взрослых – 100 мг/сутки.

Индол-3-карбинол. Индуцирует активность ферментов метаболизма ксенобиотиков (монооксигеназной системы). Адекватный уровень потребления индол-3-карбинола для взрослых – 50 мг/сутки.

Глюкозамин сульфат. Входит в состав полисахаридов, являющихся структурными элементами органов и тканей (ногтей, связок, кожи, костей, сухожилий, суставных поверхностей, клапанов сердца и др.). Адекватный уровень потребления для взрослых 700 мг/сутки

Карнозин. Входит в состав мяса и рыбы, обладает антиоксидантной активностью. Адекватный уровень потребления карнозина для взрослых – 200 мг/сутки (вводится впервые).

1.5. МИНЕРАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Как и витамины относятся к эссенциальным, жизненно необходимым компонентом пищи, которые, в зависимости от их содержания в организме, принято разделять на макро- (натрий, калий, магний, фосфор, хлор, сера) и микроэлементы (медь, марганец, йод, молибден, железо, селен, хром, цинк и др.).

Обмен и функции макро- и микроэлементов в организме теснейшим образом связаны с обменом и функциями витаминов.

1.5.1. Макроэлементы

Натрий. Организм взрослого человека содержит 90-95 граммов натрия (Na), основная часть которого присутствует в плазме крови и межклеточной жидкости и лишь 10-12 % — внутри клеток мягких тканей.

Положительно заряженные ионы натрия (Na^+) являются доминирующими ионами плазмы крови, на долю которых приходится 93 % всех присутствующих в плазме катионов. Это определяет ведущую роль ионов натрия в поддержании осмотического равновесия и постоянного объема жидкости в организм.

В зависимости от задержки или потери натрия организмом происходит задержка или потеря пропорционального количества воды, в результате чего осмотическое давление плазмы крови и внеклеточной жидкости остается постоянным.

Концентрация ионов Na^+ в плазме крови и межклеточной жидкости намного превышает их концентрацию внутри клеток. Этому концентрационному градиенту ионов Na^+ противостоит прямо противоположный градиент ионов калия (K^+),

концентрация которых внутри клеток несколько превышает их концентрацию в плазме крови и омывающей клетки жидкости. Поддержание этих двух градиентов, жизненно важных для нормального функционирования любой клетки организма, осуществляется за счет работы расположенного в клеточных мембранах так называемого калий-натриевого насоса, регулярно «откачивающего» из клетки поступающие в нее за счет пассивной диффузии ионы Na^+ и «накачивающего» из внешней среды ионы K^+ . Поскольку как «выкачивание» натрия, так и «накачивание» калия происходят против их концентрационных градиентов, т. е. из пространства с низкой концентрацией соответствующего иона в пространство с высокой его концентрацией, то этот процесс осуществляется с затратой энергии в форме расщепления АТФ, что находит свое выражение в активности Na^+ -, K^+ -зависимой АТФазы клеточных мембран.

Поддержание Na^+ -, K^+ -градиента и работа Na^+ -, K^+ -насоса имеют исключительно важное значение для клетки, поскольку с этими процессами сопряжен механизм активного транспорта в клетку аминокислот, сахаров, в частности глюкозы и целого ряда других биологически важных веществ.

Наличие аналогичного калий-натриевого градиента играет важную роль в создании электрического потенциала на мембранах нервных клеток и волокон, что обеспечивает проведение по ним нервных импульсов и других регулирующих воздействий на клетку.

Ионы натрия, совместно с ионами хлора, необходимы для нормальной секреции соляной кислоты в желудке в процессе пищеварения.

Чрезмерные потери натрия с обильным потом, при болезнях почек и надпочечников сопровождаются мышечной слабостью и падением артериального давления.

Физиологическая потребность взрослого человека – 1300, детей – от 200 до 1300 мг/сутки.

Эти количества вполне обеспечиваются так называемой внутренней солью, присутствующей в натуральных пищевых продуктах без их досаливания.

В настоящее время принято считать, что суммарное потребление соли, включая внутреннюю и все остальные ее источники, не должно превышать 5-6 г в сутки. В то же время ее реальное среднесуточное потребление в России составляет в среднем 12-15 г, что существенно превышает рекомендуемые нормы.

Избыток натрия вызывает задержку воды в организме, затрудняет работу сердца, увеличивает нагрузку на почки, способствует развитию **гипертонической** болезни.

В связи с этим существует задача снижения поступления натрия с рационом.

Одним из таких путей, наряду с ограничением использования соли при технологической переработке продовольственного сырья и уменьшением досаливания готовых блюд, является замена обычной поваренной соли солями с пониженным содержанием натрия. Такой солью является «Соль профилактическая с пониженным содержанием натрия», разработанная специалистами Института питания РАН и производимая в промышленных масштабах отечественной компанией «Палитра», в которой 30 % хлорида натрия заменены на соли калия (27,5 %) и магния (2,5 %). Введение в состав этой соли калия не только уменьшает содержание в ней натрия, но и усиливает выведение его из организма. Одновременно добавление калия и магния способствует снижению артериального давления и восполняет потерю этих элементов с мочой у больных гипертонической болезнью, принимающих диуретики.

Калий. Сосредоточен главным образом внутри клеток, а его концентрация в плазме крови и межклеточной жидкости гораздо ниже концентрации натрия. Участвуя вместе с натрием в создании натрий-калиевого концентрационного градиента, калий, как и натрий, имеет важное значение для процессов транспорта в клетку аминокислот, глюкозы, других веществ, возникновения и проведения электрического импульса по нервным волокнам.

В отличие от натрия, задерживающего воду в организме, калий, снижая гидратацию тканевых белков, способствует выведению влаги. В связи с этим диеты с высоким содержанием калия повышают диурез и усиливают выведение натрия.

Среднее суточное потребление калия, достаточное для удовлетворения физиологических потребностей взрослого человека, составляет 3500, детей – от 1000 до 3200 мг/сутки.

Калием богаты продукты растительного происхождения, отличающиеся к тому же низким содержанием натрия. Особенно высоко содержание калия в кураге, фасоли, винограде, изюме, черносливе, бобовых, картофеле. Мясо и рыба также содержат достаточно большие количества калия, но в них он сочетается с высоким содержанием натрия.

Обычный смешанный рацион, как правило, обеспечивает поступление в организм достаточных количеств калия. Недостаток этого макроэлемента может возникнуть при интенсивном приеме мочегонных средств, обильном потоотделении, рвотах и диарее. Обеднение организма калием может быть причиной мышечной и сердечной слабости, сонливости, потери аппетита, замедления пульса, аритмии, артериальной гипотонии, корректируемых назначением хлорида калия или богатых калием продуктов питания.

Кальций. Общеизвестная роль этого макроэлемента в формировании и поддержании структуры костной ткани состоит в том, что он, вместе с фосфатом, входит в состав основного минерального вещества костей — **оксиапатита** и **дентина** зубов. Оптимальное обеспечение организма кальцием во все периоды жизни человека, особенно в период его интенсивного роста, является необходимым условием нормального развития скелета, достижения им необходимой прочности и хорошей сохранности.

Однако функции кальция в организме не ограничиваются только этой опорно-структурной ролью. Наряду с этим двухвалентные ионы кальция (Ca^{2+}) участвуют в образовании связей и контактов между отдельными клетками, образующими органы и ткани, играя тем самым важную роль в регуляции их роста и дифференцировки.

Они же придают стабильность клеточным мембранам, образуя связи между отрицательно заряженными группами фосфолипидов, структурных белков и гликопротеидов.

Кальций необходим для нормальной проводимости нервных волокон и сократительной деятельности мышц, является важнейшим компонентом системы свертывания крови и механизма действия целого ряда гормонов, принимает участие во всасывании жиров.

При появлении на свет новорожденного общее количество кальция в его теле составляет всего 25 г, тогда как ко времени достижения скелетом зрелости эта величина возрастает до 1000-1200 г. В период ростового спурта подростки наращивают до 37 % общей массы костей, что подчеркивает напряженность процессов обмена кальция в этот период и необходимые требования, предъявляемые к обеспечению им растущего организма.

Из общего количества кальция, присутствующего в организме, 98,9 % находятся в костях, 0,51 % — зубах и 0,51 % — мягких тканях, остальные 0,08 % — в плазме крови и внеклеточной жидкости мягких тканей. Приблизительно половина этого количества связана с сывороточными белками главным образом с альбумином. Другую половину составляет ультрафильтруемый кальций, способный проходить через целлофановую мембрану.

Концентрация общего (свободного и связанного) кальция в плазме крови здорового человека в норме находится в пределах от 2,2 до 2,6 ммоль/л (9,5— 10,5 мг/100 мл), свободного или ионизированного — 0,6-0,7 ммоль/л.

Поддержание концентрации кальция в указанных пределах имеет исключительно важное значение. Снижение уровня ионизированного кальция ниже 0,6-0,7 ммоль/л ведет к нарушениям минерализации костей, снижению и утрате мышечного тонуса, повышенной возбудимости двигательных нейронов и тетаническим судорогам.

С другой стороны, чрезмерное повышение уровня кальция (гиперкальциемия) оказывает повреждающее действие на многие ферментные системы и клеточные функции, вызывает нарушения сердечной деятельности, кальциноз

(объизвествление) почек, сердца, аорты, коронарных сосудов с необратимым расстройством их функций.

Процесс роста и формирования скелета не сводится к простому увеличению массы костной ткани и степени ее минерализации. Скелет, как и любой другой орган или ткань, находится в состоянии постоянного самообновления, **ремоделирования**, являющегося результатом двух одновременно идущих процессов: резорбции, рассасывания уже существующей, преобразованной кости, осуществляемой **остеокластами**, и ее образования, моделирования **остеобластами**. В результате этих процессов в период интенсивного роста у детей и подростков скелет полностью обновляется за 1-2 года, у взрослых — за 10-12 лет.

Сочетание этих двух процессов создает механизм постоянного саморемонта, удаления и замены старых, поврежденных участков костной ткани, поддержания ее в постоянно «юном», здоровом состоянии.

Одновременно единство процессов резорбции и образования костной ткани при доминировании второго из этих процессов обеспечивает точное воспроизведение тонкой и специфической внутренней архитектуры костей при увеличении их размеров в процессе роста.

И, наконец, резорбция преобразованных участков кости играет важную роль не только в обновлении скелета, но и поддержании **гомеостаза кальция** в организме. Резорбция усиливается всякий раз, когда уровень кальция в крови по той или иной причине обнаруживает тенденцию к снижению. Освобождаемый из подвергающихся рассасыванию участков кости кальций поступает в кровоток, восполняя его временно возникший дефицит, что позволяет скелету выполнять, когда необходимо, функцию депо этого элемента.

В силу этих особенностей обмена кальция, обусловленных одновременным сочетанием процессов его отложения во вновь образуемой костной ткани и освобождения из резорбируемых участков скелета, потребность как растущего, так и закончившего рост организма в кальции намного превышает среднесуточную величину его абсолютного прироста, отложения в скелете, или ретенции, а обмен

этого элемента в организме складывается из нескольких разнонаправленных потоков:

- всасывание в тонком кишечнике и поступление в кровоток;
- перенос кровью и отложение в скелете (минерализация);
- освобождение, мобилизация из кости в кровоток;
- поступление в мягкие ткани (нервная, мышечная и др.) и выход из них в кровоток;
- секреция из крови в просвет кишечника и удаление с экскрементами (основной путь выведения кальция из организма);
- секреция с мочой и обратная реабсорбция в почечных канальцах (с мочой выделяется не более 20-30 % кальция, выводимого из организма).

Обмен кальция в организме находится под постоянным регулирующим контролем сложной, многоуровневой гормональной системы, важнейшими компонентами которой являются витамин D и его активная гормональная форма: **1,25-ди-оксивитамин D, или кальцитриол, паратироидный гормон (ПТГ), тиро-кальцитонин (ТКТ), гормон роста, половые гормоны, пролактин, инсулин.**

Благодаря четкому взаимодействию этих регуляторов организму удастся связать воедино перечисленные выше мощные (за сутки через организм человека в зависимости от его возраста проходит от 400-500 до 800-1200 мг кальция) разнонаправленные потоки кальция, поддерживая при этом постоянство уровня этого элемента в плазме и обеспечивая организм нужными его количествами при всех возможных (в пределах допустимого) колебаниях поступления с пищей и изменениях физиологической потребности в нем организма.

В связи с повышенной потребностью в кальции для формирования скелета в период усиленного роста рекомендуемая норма его потребления для детей от 400 до 1200, взрослого человека – 1000, лиц старше 65 лет – 1200 мг/сутки.

Наилучшим пищевым источником кальция являются молоко и молочные продукты: кефир, ацидофилин, йогурты, сыр, творог. Содержание в них кальция достигает 100-150 мг в 100 г. Тем не менее, для того чтобы получить необходимые 800 или тем более 1200 мг кальция за счет этих продуктов, надо выпивать 0,65-1,0 л

молока или съедать 650-800 г творога в день. Другим богатым источником кальция являются бобы, содержание в которых этого элемента также составляет 100-150 мг в 100 г. Однако бобы не относятся к продуктам, часто употребляемым в пищу жителями России.

Таблица Пищевые источники кальция

Продукты	Содержание Са, мг/100 г	Количество продукта, содержащее РНП Са (800-1200 мг)
Сыры:		
твердые	900-1000	90-120 г
мягкие	750	100-160 г
плавленые	450-750	100-260 г
Молоко, кисломолочные продукты	120	650-1000 г
Творог	120-150	650-800 г
Хлеб	20-40	2,0-6,0 кг
Рыба	20-50	1,5-6,0 кг
Мясо, птица	10-20	4,0-12,0 кг
Картофель	10	8,0-12,0 кг
Овощи, ягоды, фрукты	20-50	1,5-6,0 кг
Фасоль, горох	100-150	0,5-1,2 кг
Соя	300	250-350 г

Содержание кальция в хлебе, крупах, мясе, рыбе и овощах невелико (10-50 мг/100 г) и не может удовлетворить потребность организма в этом элементе при обычном уровне их потребления. Вследствие этого поступление кальция с пищей часто оказывается недостаточным.

Всасывание кальция происходит преимущественно в тонком кишечнике. Оно осуществляется с помощью двух независимых друг от друга транспортных

механизмов, один из которых обеспечивает перенос этого элемента по концентрационному градиенту, когда концентрация кальция в просвете кишечника выше, чем в плазме крови, другой — против градиента, когда его концентрация в просвете ниже, чем в плазме (так называемый **активный транспорт**).

Необходимость этих механизмов обусловлена тем, что липопротеиновые мембраны клеток, в том числе клеток слизистой оболочки тонкого кишечника, плохо проницаемы для ионизированного кальция, в связи с чем его перенос через эти клетки требует существования специальных каналов или молекул-переносчиков. Перенос кальция против концентрационного градиента сопряжен, кроме того, с затратой метаболической энергии и поэтому зависит от доставки кислорода, глюкозы и других ее источников.

Всасывание кальция в кишечнике решающим образом зависит от обеспеченности организма витамином D, который в форме образующегося из него в почках гормона **кальцитриола (1,25-диоксивитамина D)** необходим для нормального функционирования систем транспорта кальция в кишечнике.

Наряду с этим необходимым условием полноценного усвоения и использования кальция является оптимальное обеспечение организма аскорбиновой кислотой, а также другими витаминами, в частности B_2 и B_6 . Роль аскорбиновой кислоты и витамина B_2 в этих процессах обусловлена их участием в образовании гормонально активных форм витамина D. Кроме того, аскорбиновая кислота и витамин B_6 необходимы для придания надлежащей пространственной структуры коллагеновым волокнам, на которых происходит упорядоченное отложение кальция в форме оксапатита в процессе минерализации скелета.

Всасыванию кальция способствуют **белок** пищи, **лактоза** (молочный сахар), **лимонная кислота**, **среднецепочечные триглицериды**, некоторые **аминокислоты**. Стимулирующее действие белков может быть связано с тем, что появляющиеся в результате их переваривания аминокислоты образуют с кальцием хорошо растворимые и легко всасывающиеся комплексы. Аналогичен механизм действия лимонной кислоты. Лактоза, подвергаясь сбраживанию, поддерживает в

кишечнике низкие значения pH, что препятствует образованию нерастворимых фосфорно-кальциевых солей.

К алиментарным факторам, затрудняющим всасывание кальция и способным в известных условиях нарушать его утилизацию, относятся избыточное содержание в пище **фитиновой кислоты, фосфатов, жиров и щавелевой кислоты**, которые могут связывать кальций в нерастворимые соединения, плохо всасывающиеся в кишечнике. Фитиновой (инозитфосфорной) кислотой особенно богаты злаки — рожь, пшеница, овес. Однако в процессе брожения при выпечке хлеба, под действием содержащейся в дрожжах **фитазы** фитиновая кислота расщепляется, что значительно снижает ее способность связывать кальций.

Избыточное содержание неорганических **фосфатов** в пище также может затруднять всасывание кальция. Оптимальным для всасывания является соотношение кальция и фосфора (Ca : P) 1 : 1. Изменение этого соотношения в сторону избыточного поступления с пищей фосфора не только существенно нарушает всасывание кальция, но и, как было показано на экспериментальных животных, может повлечь за собой более опасные последствия, выражающиеся в гиперфосфатемии, гипокальциемии, уменьшении минеральной плотности костей, обызвествлении и нарушении функций жизненно важных органов: сердца, почек, аорты и др.

Щавелевая кислота, содержащаяся в овощах и фруктах, может ухудшать всасывание кальция, однако ее содержание обычно не настолько велико, чтобы существенно влиять на этот процесс. Более реальна опасность избыточного потребления жиров, при переваривании которых образуются жирные кислоты, способные связывать в виде нерастворимых солей и выносить с калом значительное количество кальция. Этим объясняется остеомаляция у детей с нарушением всасывания жиров (стеаторея). Желчные кислоты, способствуя всасыванию жирных кислот, улучшают утилизацию кальция.

При соблюдении всех оптимальных условий кальций пищи всасывается достаточно полно. Особенно хорошо утилизируется кальций молока и молочных

продуктов. Одинаково хорошо утилизируется кальций из его солей — фосфатов, лактата, глюконата, карбоната и др.

Несмотря на полноту всасывания, большая часть кальция выводится с калом, так как в кишечнике происходит не только всасывание кальция, но и его секреция с пищеварительными соками: за день в просвет может выделяться от 150-200 до 400-500 мг кальция. Кроме того, часть кальция попадает в просвет вместе со слущивающимся эпителием слизистой оболочки тонкого кишечника. С калом обычно удаляется до 70-80 % кальция, поступающего с пищей. Остальное выводится с мочой и потом.

Недостаток кальция в рационе увеличивает опасность рахита у детей, остеопороза у взрослых, нарушает развитие скелета и зубов, повышает риск сердечно-сосудистых и некоторых онкологических заболеваний, в частности рака прямой кишки.

Недостаточное потребление кальция в детском и подростковом возрасте препятствует достижению оптимальной, генетически предопределенной пиковой массы и плотности костей, существенно увеличивая тем самым риск и тяжесть последующего развития остеопороза.

Показано, что дополнительный прием 500-1000 мг кальция в день женщинами с постменопаузным остеопорозом уменьшает возрастное снижение плотности костей скелета и связанный с этим риск переломов, в том числе перелома шейки бедра, превращающего человека в тяжелого инвалида. Особенно эффективны в этом отношении комплексные препараты и продукты, сочетающие кальций с витамином D, а также другими витаминами и минеральными солями (магнием, цинком, медью и др.), необходимыми для усвоения кальция и поддержания здоровой структуры скелета.

Установлено также, что дополнительный прием кальция существенно (на 25 %) снижает частоту рака прямой кишки у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста. Этот эффект объясняется способностью кальция связывать выделяемые печенью в просвет кишечника желчные кислоты, способные раздражать стенку прямой кишки.

Поскольку, как уже упоминалось, обеспечить оптимальное, а тем более дополнительное, превышающее существующие нормы, потребление кальция с рационом за счет обычных продуктов питания крайне трудно, а в ряде случаев вообще невозможно, то это с особой остротой ставит вопрос о необходимости создания специализированных продуктов, дополнительно обогащенных этим макроэлементами и его синергистами. Особенно перспективным в этом отношении представляется разработка и производство дополнительно обогащенных кальцием хлебобулочных изделий, молока и кисломолочных продуктов, в том числе йогуртов, йогуртных напитков, творожных сырков, безалкогольных напитков, кондитерских изделий.

Фосфор. Наряду с углеродом, азотом, водородом и кислородом, относится к числу важнейших в биологическом отношении элементов. В виде остатка фосфорной кислоты он входит в состав большого числа разнообразных органических соединений, участвующих в построении живых структур организма и осуществлении важнейших процессов обмена веществ. Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты, фосфопротеиды и коферменты, фосфолипиды и фосфорилированные формы сахаров — это далеко не полный перечень основных классов соединений, в структуре и функциональной активности которых немаловажная роль принадлежит остатку фосфорной кислоты.

Наряду с органическими соединениями фосфорной кислоты, существенная роль в процессах жизнедеятельности принадлежит неорганическому фосфату — аниону фосфорной кислоты и его солям. Многочисленные функции, выполняемые в организме остатком фосфорной кислоты и ее органическими соединениями, могут быть классифицированы как структурные и метаболические.

Структурная функция неорганического фосфата состоит в том, что он, вместе с кальцием, входит в состав основного минерального компонента костной ткани — оксиапатита.

Структурная функция принадлежит и фосфолипидам, которые являются одним из основных строительных блоков липопротеиновых мембран клеток и субклеточных

органелл: ядер, митохондрий, эндоплазматического ретикулума, а также таких мембранных структур, как миелин.

Исключительно важны и многообразны метаболические функции фосфата и его органических соединений.

Входя в состав нуклеотидов и нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), фосфат принимает участие в процессах кодирования, хранения и использования генетической информации, биосинтеза нуклеиновых кислот, белков, роста и деления клеток.

Не менее велика роль органических соединений фосфора в энергетическом обеспечении процессов жизнедеятельности. Макроэргические соединения фосфора: аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) и креатинфосфат являются той единой, свободноконвертируемой валютой, в форме которой в организме аккумулируется энергия, освобождаемая в процессе гликолиза и окислительного фосфорилирования, и в форме которой эта энергия может быть использована для любых требующих ее затрат процессов: механической (мышечное сокращение), электрической (проведение нервного импульса), химической (биосинтез различных соединений) и электрохимической (активный транспорт веществ через биологические мембраны). Эстерификация неорганического фосфата, связывание его в виде богатой энергией пиридофосфатной связи АТФ является центральным звеном превращения потенциальной энергии пищевых веществ в динамическую энергию указанных выше процессов.

Значение фосфора в энергетическом обмене обусловлено не только центральной ролью АТФ, но и тем обстоятельством, что все превращения в ходе гликолиза, глюконеогенеза и пентозного цикла углеводы претерпевают не в свободной, а в фосфорилированной форме.

Важная роль принадлежит соединениям фосфорной кислоты в энзиматических процессах и механизме ферментативного катализа. Остаток фосфорной кислоты входит в состав большинства коферментов, а фосфорилирование является одним из основных путей превращения витаминов в их функционально-активные коферментные формы. Примером может служить превращение тиамина (витамина

В₁) в тиаминдифосфат (кокарбоксилазу), пиридоксаля (витамина В₆) — в пиридоксальфосфат и др.

Фосфорилирование и дефосфорилирование активных групп в молекуле ряда ферментов является одним из механизмов регуляции их ферментативной активности, примером может служить фосфоорилаза. Фосфопротеины играют важную роль в процессах активного энергозависимого транспорта различных веществ через биологические мембраны, например, в работе калий-натриевого насоса.

Особо следует указать на роль циклической аденозин-3',5'-монофосфорной кислоты (цАМФ), центрального звена системы гормональной регуляции, медиатора, передающего на клетки регуляторные воздействия целого ряда гормонов.

Многосторонние метаболические и структурные функции фосфорных соединений определяют их важную роль для таких ведущих физиологических процессов, как проведение нервного импульса и мышечное сокращение. В осуществлении функций нервной ткани роль фосфорных соединений связана с участием фосфолипидов в образовании миелина, формирующего изолирующую оболочку нервных волокон.

Наряду со всеми перечисленными метаболическими и физиологическими функциями, неорганический фосфат играет существенную роль в поддержании кислотно-щелочного равновесия, являясь одним из основных компонентов буферной системы, поддерживающей рН плазмы крови в пределах 7,33-7,51.

Фосфор всасывается в тонком кишечнике в виде неорганического фосфата. Необходимым условием всасывания фосфора из органических соединений является их расщепление кишечной щелочной фосфатазой.

Отсутствие в кишечнике человека фитазы делает невозможным всасывание фосфора фитиновой (инозитфосфорной) кислоты, в виде которой находится значительная часть фосфора растительных продуктов. Обработка дрожжами, например, в процессе выпечки хлеба, содержащими фитазу, способствует утилизации фосфора фитатов.

Эффективность всасывания фосфора зависит от соотношения Са и Р в просвете кишечника. Оптимальным для всасывания обоих элементов является соотношение 1:1. Избыток кальция, который может возникнуть при приеме его солей, связывая фосфор в виде нерастворимого трикальцийфосфата, нарушает его всасывание.

При оптимальных условиях всасывание неорганических солей ортофосфорной кислоты достигает 100 %. Всасывание органических соединений фосфора пищи зависит от их расщепляемости кишечными фосфатазами и составляет 40-70 %.

Поддержание гомеостаза фосфора и регуляция его обмена осуществляется при участии витамина D и паратироидного гормона на основе механизмов, сходных с механизмами поддержания гомеостаза кальция. Под контролем витамина D находится всасывание фосфора в тонком кишечнике, его реабсорбция в почках и мобилизация из костной ткани. Эти контрольные функции витамин D выполняет в форме образующегося из него в почках 1,25-дигидроксиэлекальциферола, стимулирующего все три указанных выше процесса.

Действующая в настоящее время в России физиологическая норма потребления фосфора составляет для взрослых - 700, потребность детей – от 300 до 900 мг/сутки.

Большинство продуктов питания богаты фосфором, и обычный рацион легко обеспечивает необходимое поступление фосфора. В связи с этим недостаточность фосфора, обусловленная его нехваткой в пище, практически не встречается. Более серьезной проблемой является предупреждение излишнего поступления фосфора.

Соблюдение оптимального соотношения кальция и фосфора в реальных условиях затруднительно, так как в соотношении, близком к оптимальному, кальций и фосфор находятся только в молоке и молочных продуктах, а также в некоторых овощах, ягодах и фруктах. Во всех остальных продуктах это соотношение сильно сдвинуто в сторону избытка фосфора. Так, в хлебе и в картофеле содержание фосфора превышает уровень кальция в 5 раз, в рыбе и мясе — в 10 и даже 20 раз.

Результаты многочисленных экспериментальных исследований, клинических и эпидемиологических наблюдений свидетельствуют, что ограничение потребления фосфора до соотношения Са : Р 1 : 0,5 позволяет предотвратить развитие

остеопороза, деминерализацию костей и снижение плотности костной ткани, другие нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Таким образом, в отношении фосфора, как и в отношении рассмотренного ранее натрия, стоит задача не обогащения им рациона, а ограничения, снижения его потребления. Поскольку такое снижение фосфора в рационе путем подбора натуральных продуктов практически недостижимо, представляется целесообразной разработка специализированных диетических продуктов с низким содержанием фосфора и высоким содержанием кальция на основе молока и молочных продуктов, изделий из муки и круп, а также соответствующих белковых продуктов.

Магний. В организме взрослого человека содержится около 25 г магния (Mg). Большая часть этого количества сосредоточена в костях в виде солей магния: фосфатов и бикарбоната. Зола костей содержит до 1 % магния. Кости, по-видимому, являются депо магния, откуда организм черпает его в случае необходимости, подобно кальцию и натрию.

Около одной пятой всего магния сосредоточено в мягких тканях, где он преимущественно связан с белками. Магний, наряду с калием, является доминирующим катионом в клетке. Его внутриклеточная концентрация составляет 10 мМ и более чем в 10 раз превышает концентрацию магния в плазме крови (0,6-1,0 мМ или 1,4—2,4 мг/100 мл). Большая часть внутриклеточного магния сосредоточена в митохондриях.

Физиологическая роль магния обусловлена тем, что он, в виде двухвалентного иона Mg^{2+} , является кофактором ряда важнейших ферментов и ферментных систем углеводно-фосфорного и энергетического обменов, а также целого ряда других ферментативных процессов. В частности, ион Mg^{2+} входит в состав активного центра транскетолазы и пируватдегидрогеназного комплекса, где участвует в связывании коферментной формы витамина B_2 — тиаминдифосфата (кокарбоксилазы) с белковой частью фермента.

Сходную роль ионы Mg^{2+} выполняют в функционировании биотинзависимых ферментов — карбоксилаз, участвующих в биосинтезе жирных кислот.

Магний является необходимым компонентом ферментных систем окислительного фосфорилирования, являющегося основным источником энергообеспечения организма.

Существенную роль ион Mg^{2+} выполняет в функционировании транспортных АТФаз, участвующих в осуществлении активного транспорта ионов через биологические мембраны.

Магний принимает участие в качестве незаменимого кофактора в поддержании структуры ДНК, биосинтезе нуклеиновых кислот и белков.

Всасывание магния происходит в тонком кишечнике в виде комплексов с желчными кислотами.

Рекомендуемые физиологические нормы потребления магния, действующие в России, для взрослых - 420, детей – от 55 до 400 мг/сутки.

Содержание магния в основных продуктах питания достаточно высоко. Поскольку магний входит в состав хлорофилла, то им особенно богаты продукты растительного происхождения, на которые обычно приходится 2/3 всего магния, поступающего с пищей. Определенное количество магния может поступать с питьевой водой.

К сожалению, привычный рацион современного россиянина крайне беден овощами и далеко не всегда обеспечивает организм необходимыми количествами магния. Недостаток последнего приводит к депрессивным состояниям, апатии, быстрой утомляемости, мышечной слабости, склонности к судорогам в икроножных мышцах.

Длительный дефицит магния усиливает отложения солей кальция в стенках кровеносных сосудов, почках, ухудшает работу сердечной мышцы.

Недостаток магния может являться одной из причин повышенной частоты сердечно-сосудистых заболеваний в географических регионах с мягкой водой (бедной кальцием и магнием).

Недостаток магния у детей первых лет жизни может быть причиной рахита, не поддающегося лечению витамином D. В этом случае необходимо назначение этого витамина в комплексе с солями магния.

Недостаточность магния может развиваться в результате его чрезмерных потерь при хронических расстройствах кишечника, особенно у детей. Дефицит магния обычно сопутствует хроническому алкоголизму. В обоих случаях необходим дополнительный прием солей этого элемента.

Показано, что обогащение рациона магнием замедляет развитие остеопороза, возрастную потерю массы скелета и способствует увеличению плотности костей у пожилых женщин.

Как и в случае с фосфором, поступление с рационом магния должно быть сбалансировано с потреблением кальция. Оптимальным является отношение 300-400 мг магния на 800-1000 мг кальция.

Хлориды (хлор). Необходимы для образования и секреции соляной кислоты. Физиологическая потребность для взрослых – 2300, детей от 300 до 2300 мг/сутки.

1.5.2. Микроэлементы.

Железо. Являясь составной частью гемоглобина принимает участие в процессах кроветворения и переносе кислорода кровью из легких в ткани. Одновременно в качестве активного центра цитохромов, осуществляющих перенос электронов по «дыхательной» цепи митохондрий — от подвергшихся окислению субстратов к кислороду, — железо оказывается необходимым для нормального использования кислорода в тканях: процессах биологического окисления, обеспечивающего организм энергией.

Кроме цитохромов дыхательной цепи митохондрий, железо входит в состав цитохромов b_5 и P_{450} микросом, осуществляющих гидроксилирование многочисленных стероидных соединений, в частности образование гормонально-активных, гидроксилированных форм витамина D. Напомним, что в этих превращениях важная роль принадлежит также аскорбиновой кислоте и витамину B_2 . Это еще один пример тесного взаимодействия витаминов и минеральных элементов.

Аналогичным образом осуществляется взаимодействие железа с витаминами C и B_2 в системе микросомального гидроксилирования, ответственной за

обезвреживание и выведение из организма (путем придания большей водорастворимости) разнообразных чужеродных веществ, лекарств и ядов.

Еще одним примером взаимодействия железа и двух упомянутых витаминов является их участие в гидроксировании пролина и лизина при превращении проколлагена в коллаген.

Железо входит в состав каталазы и пероксидазы, осуществляющих разрушение образующихся в организме перекисных соединений: перекиси водорода и органических перекисей.

Наконец, в тканях присутствует функционально активное, **негемовое** железо, участвующее при переносе электронов в процессах биологического окисления.

Всего в организме взрослого человека содержится около 4,0 г железа. Из них 2,5 г составляет железо гемоглобина, 0,3 г — функционально активное железо тканей (**миоглобин**, выполняющий в мышцах функцию депо кислорода, различные гемсодержащие ферменты, негемовое железо). Остальное количество приходится на долю транспортной формы железа, представленной белком **трансферрином**, и депонированное (резервное) железо, связанное с **ферритином** и **гемосидерином**.

Всасывание железа и его использование организмом — весьма сложный процесс. Наиболее успешно утилизируется так называемое **гемовое** двухвалентное железо, входящее в состав гемоглобина и других гемовых соединений, присутствующих в продуктах из крови и мясных изделиях.

В продуктах растительного происхождения железо присутствует преимущественно в негемовой трехвалентной форме. Необходимым предварительным условием всасывания негемового железа является его восстановление до двухвалентного состояния, что достигается при взаимодействии с аскорбиновой кислотой. Одновременно аскорбиновая кислота образует с железом хорошо растворимое хелатное соединение, что также способствует его всасыванию. Таким образом, достаточное потребление аскорбиновой кислоты является одним из условий успешной утилизации организмом железа из растительных продуктов питания и медицинских препаратов.

Фитиновая кислота и фосфаты, образуя с железом нерастворимые соли, препятствуют его всасыванию. Сходным образом действуют пищевые волокна и танины чая. В связи с этим злаки, богатые фитиновой кислотой, фосфором и пищевыми волокнами, являются плохим источником доступного утилизируемого железа.

Основная часть железа, функционирующего в организме, не теряется, а подвергается постоянной реутилизации. Ежедневно в организме обновляется 1/120 часть общей массы эритроцитов, продолжительность жизни которых составляет в среднем 120 суток. На это расходуется 20-25 мг железа, что значительно превышает количество этого элемента, поступающего в течение суток с пищей и усваиваемого организмом. Таким образом, основная часть железа, используемого в синтезе гемоглобина вновь образуемых эритроцитов, извлекается из тканевых депо и погибших эритроцитов. Этот процесс осуществляется клетками печени, селезенки и костного мозга, которые захватывают нежизнеспособные эритроциты, разрушают их, освобождают железо из гемоглобина и возвращают его в плазму. Ежедневно такой реутилизации подвергается 21-24 мг железа.

Реальные потери железа организмом взрослых мужчин составляют 0,6-1,0 мг в сутки, у женщин — в 2 раза больше, что связано с его потерями с кровью во время менструаций. Сюда же нужно отнести доноров, регулярно сдающих кровь.

Учитывая, что в кишечнике всасывается не более 10 % железа, поступающего с пищей, рекомендуемая норма его потребления составляет для мужчин 10 мг в сутки, для девушек и женщин детородного периода 18 мг. Во время беременности, для того чтобы обеспечить железом не только женщину, но и развивающийся плод, рекомендуемая норма его потребления увеличивается на 15 мг/сутки. Физиологическая потребность у детей (в зависимости от пола ребенка) – от 4 до 18 мг/сутки.

Получить необходимое количество хорошо усвояемого железа с обычным рационом практически невозможно. Кроме того, для нормального усвоения и использования железа в процессах кроветворения, наряду с витамином С,

необходимы витамины B₂, B₆, B₁₂ и фолиевая кислота, которых также часто не хватает.

Недостаточное потребление железа, часто сочетающееся с плохой обеспеченностью перечисленными выше витаминами, — причина широкого распространения среди женщин как скрытых (латентных), так и явных форм железодефицитных состояний и анемии.

Весьма часты железодефицитные состояния и анемии у детей первых лет жизни — после перехода на самостоятельное питание, когда запасы железа, полученные от матери во внутриутробном периоде и при кормлении грудью, быстро исчерпываются, а его поступление с обычными продуктами питания оказывается недостаточным для удовлетворения увеличивающихся потребностей интенсивно растущего детского организма.

Если этот недостаток не восполнять за счет обогащенных железом продуктов прикорма, то риск развития дефицита этого элемента к концу первого года жизни детей достигает 30-40 %. Следствием этого дефицита являются повышенная утомляемость, слабость детей, сниженный иммунитет, частые недомогания, повышенная склонность к простудным заболеваниям.

Недостаток железа во внутриутробном периоде (при плохой обеспеченности им организма матери) и в первые годы жизни ребенка — одна из частых причин задержки роста и развития, в том числе умственных, познавательных способностей, т. к. дефицит железа в этот период отрицательно сказывается на формировании развивающегося детского мозга.

Особую группу риска составляют подростки в период быстрого роста, а также при наступлении менструаций у девочек, тем более что последние обычно резко ограничивают свою диету для сохранения стройной фигуры.

Во всех этих случаях обеспечить организм необходимым количеством железа за счет только обычных продуктов питания невозможно. Необходимо регулярно включать в рацион специальные продукты, дополнительно обогащенные этим недостающим элементом, а если анемия уже налицо — лечить ее специальными препаратами, содержащими железо, лучше всего в сочетании с витаминами A, C, B₂,

В₆, В₁₂ и фолиевой кислотой, необходимыми для его успешного усвоения. Никакие яблоки и гранаты этих необходимых мер не заменят — в них содержится слишком мало железа.

Дефицит железа не является проблемой для мужчин, потребность которых в этом элементе существенно ниже, и для женщин в менопаузе, т. е. после прекращения регулярных менструаций, если только они не отягощены хроническими заболеваниями, нарушающими обмен железа.

Известно, что железо в свободном, не связанном состоянии — мощный катализатор процессов **свободнорадикального окисления**. Именно поэтому железо в организме переносится, хранится и используется не в свободной, ионизированной форме, а в виде комплексов со специальными транспортными, связывающими и ферментными белками. Но количество, емкость этих белков безгранична.

Выявлена корреляция между чрезмерно большими запасами железа в организме, окислительным повреждением артерий и частотой сердечно-сосудистых заболеваний. Высказываются небезосновательные предположения, что избыток железа может повышать риск развития некоторых видов рака.

В связи с этим вызывает серьезные возражения неконтролируемое обогащение железом продуктов массового питания, таких как хлеб, мука, молоко, адресуемых всему населению. Применение добавок железа или обогащенных ими продуктов должно быть ограничено перечисленными выше группами риска с доказанной недостаточностью или повышенной потребностью этого элемента.

Медь. Вместе с железом принимает участие в процессе кроветворения, играет важную роль в реакциях биологического окисления, обеспечивающих организм энергией.

Медь необходима для нормального обмена железа, в частности, для его транспорта — переноса между различными органами и тканями и, прежде всего, использования запасов железа, хранящихся в печени. При недостатке меди эти процессы нарушаются и развивается анемия при одновременном накоплении в

печени избытка железа. Для лечения такой анемии применяется не железо, а препараты меди.

Медь необходима также для нормального образования белков соединительной ткани: эластина кровеносных сосудов и коллагена, образующего белковый каркас костей скелета. Эта роль меди обусловлена тем, что она, вместе с коферментной формой витамина В₆, **пиридоксальфосфатом**, входит в состав каталитического центра **лизилоксидазы** — фермента, осуществляющего образование «поперечных сшивок» в волокнах двух упомянутых выше белков, что придает им необходимую прочность и эластичность.

Именно поэтому недостаток меди, нарушая прочность кровеносных сосудов и костей скелета, может повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний и способствовать развитию остеопороза.

Дополнительное обогащение медью рациона пожилых женщин уменьшает скорость развития у них остеопороза. Особенно эффективным оказалось сочетанное применение меди вместе с кальцием и цинком.

Медь входит в состав церулоплазмينا и фермента супероксиддисмутазы, играющих важную роль в системе антиоксидантной защиты организма. С этим обстоятельством связывают роль меди в поддержании активного иммунитета.

Рекомендуемая физиологическая потребность для взрослых — 1,0 детей от 0,5 до 1,0 мг/сутки. Верхний допустимый уровень - 5 мг/сутки.

Ее содержание наиболее высоко в говяжьей печени, гречневой и овсяной крупах, овощах, фруктах. В молоке и молочных продуктах уровень меди незначителен. Вот почему однообразное молочное питание, к которому склонны некоторые пожилые люди, чревато дефицитом меди в организме.

Известны случаи глубокого дефицита меди с развитием соответствующей анемии вследствие длительного, регулярного приема повышенных доз цинка, нарушающих всасывание меди в кишечнике

Цинк. Этот микроэлемент входит в качестве кофактора в состав более чем 350 различных ферментов, так что трудно назвать какой-либо биохимических или физиологический процесс, в котором бы он не принимал участие.

Цинку принадлежит ключевая роль в процессах *трансляции* и *экспрессии* генетической информации, т. е. в запуске и осуществлении синтеза тех или иных белков, закодированных различными генами в организме человека. Этим прежде всего определяется исключительно важная роль цинка для процессов роста. Дефицит цинка в детском возрасте приводит к замедлению роста и задержке полового созревания подростков.

Цинк имеет важное значение для иммунной системы. Имеются доказательства, что добавки цинка эффективны в профилактике малярии, острых кишечных инфекций, бронхолегочных заболеваний у детей в развивающихся странах с засушливым климатом, часто страдающих от недостатка цинка.

Цинк способствует заживлению ран, что может быть обусловлено его участием в процессах клеточного роста, деления и, возможно, бактерицидными свойствами.

Цинк необходим для мобилизации, т. е. освобождения, витамина А из его запасов в печени и переноса к органам и клеткам, где этот витамин осуществляет свое действие. Поэтому при дефиците цинка возникает вторичный, функциональный дефицит витамина А, что еще более ослабляет активность иммунной системы организма.

Рекомендуемая физиологическая потребность для взрослых - 12, детей – от 3 до 12 мг/сутки.

Основные источники цинка — мясо и птица, рыба и яйца, сыры, крупы, в частности гречневая и овсяная, бобовые (фасоль, горох), грибы, особенно белые и шампиньоны.

Основная причина недостаточного потребления цинка — его низкое содержание в почвах или затруднение его извлечения из почв в условиях недостатка влаги и засушливого климата.

Кроме того, цинк, как и железо, очень плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, особенно в присутствии связывающих его пищевых волокон и

фитиновой кислоты. Так что в обычных условиях организм получает не более 10 % от общего количества цинка, содержащегося в рационе.

Совет по пище и питанию США ограничил верхний допустимый уровень потребления цинка 40 мг/сутки, учитывая его отрицательное влияние на иммунную систему.

Марганец. Содержание микроэлемента в организме взрослого человека составляет 10-20 мг. Концентрация его особенно высока в тканях мозга, печени, почек, поджелудочной железы.

Марганец необходим для нормального роста, поддержания репродуктивной функции, обмена веществ соединительной ткани, процессов остеогенеза, углеводного и липидного обменов.

Эти эффекты марганца опосредованы его участием в поддержании активности большого числа различных ферментов. Для части этих ферментов ионы марганца являются неспецифическими активаторами, действующими наравне с ионами других металлов. К числу таких ферментов относятся фосфатазы, изоцитратдегидрогеназа цикла трикарбоновых кислот, РНК- и ДНК-полимеразы и др.

Для ряда других ферментов присутствие ионов марганца является необходимым условием их функционирования. Это касается, в частности, пируват-карбоксилазы — биотинзависимого фермента, ответственного за синтез глюкозы в организме. К ферментам этого типа относятся также гликозил- и галактозилтрансферазы, играющие важную роль в синтезе протеогликанов хрящевой ткани, с чем связана роль марганца в процессах остеогенеза и роста.

Установлено, что дефицит марганца нарушает рост и развитие скелета, а его включение вместе с кальцием в диету улучшает минеральную плотность костей.

Физиологическая потребность для взрослых 2,0 мг/сутки, детей: от 7 до 11 месяцев – 0,02-0,5; 1-2 года – 0,5; 3-6 лет – 1,0; 7-10 лет – 1,5; 11-14 лет – 2,0; 15-17 лет – 3,0 мг/сутки .

Марганцем довольно богаты злаковые, бобовые, орехи. Содержание его в мясе, рыбе, молоке и яйцах невелико. Исключительно богаты марганцем кофе и чай.

Одна чашка чая может содержать до 1,3 мг этого микроэлемента. Всасывание марганца в кишечнике человека из обычной пищи ограничено и обычно не превышает 10 %.

В повышенных количествах марганец проявляет нейротоксические свойства. Верхний уровень его допустимого потребления составляет 11 мг в сутки.

Йод. Исключительно важное значение для обмена веществ и поддержания здоровья человека принадлежит микроэлементу йоду, который входит в состав гормонов *щитовидной железы*: **тироксина** и **трийодтиронина**.

Эти гормоны играют важную роль в жизнедеятельности человека, участвуя в обеспечении его энергией, контролируют интенсивность энергетического обмена, активно влияют на физическое и психическое развитие человека, дифференцировку и развитие органов и тканей, состояние центральной нервной системы.

При недостаточном поступлении в организм йода синтез гормонов щитовидной железы нарушается, что ведет к тяжелому расстройству всех зависящих от этих гормонов физиологических процессов. Одновременно происходит разрастание щитовидной железы, направленное на попытку восполнить нехватку тироксина путем увеличения массы синтезирующей его ткани. В результате возникает эндемический зоб, на фоне которого может развиваться рак щитовидной железы.

Дефицит йода может в течение длительного времени развиваться без внешних проявлений, поэтому он получил название «скрытый голод». **Недостаток йода в первую очередь (еще задолго до того, как развиваются внешние признаки зобной болезни) наносит ущерб интеллекту человека.** Дефицит йода у беременной женщины и новорожденного нарушает развитие центральной нервной системы ребенка, ведет к его умственной отсталости: от легкой степени и до явного кретинизма. При этом могут пострадать не только ум и память, но также слух, зрение и речь.

Другими следствиями этого дефицита являются: низкий рост (вплоть до карликовости), снижение иммунитета и, как следствие, большая подверженность инфекционным заболеваниям.

Во взрослом состоянии люди, испытывающие недостаток йода, страдают умственной заторможенностью, труд их малопроизводителен, они не способны выполнять высококвалифицированную работу.

Физиологическая потребность для взрослых – 150, детей- от 70 до 150 мкг/сутки.

Йод, как и другие микроэлементы, поступает в организм человека главным образом с пищевыми продуктами и отчасти с водой. Наиболее богаты йодом продукты моря: водоросли, рыба, ракообразные, морские животные. Содержание йода в продуктах растительного и животного происхождения зависит от его уровня в почве и почвенных водах, где его часто не хватает, что и является причиной широкого распространения **йоддефицитных состояний**.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, более 2 миллиардов жителей Земли подвергаются риску недостаточного потребления йода, у 740 миллионов человек имеется увеличенная щитовидная железа (эндемический зоб), 40 миллионов лиц страдают крайней умственной отсталостью.

В России не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йоддефицитных заболеваний. Фактическое среднее потребление йода жителем России составляет 40-80 мкг в день, что в 2-3 раза меньше рекомендованной нормы. Йодный дефицит наиболее выражен у сельских жителей и малообеспеченных групп населения.

Особенно неблагоприятны в этом плане регионы, пострадавших от аварии на Чернобыльской атомной станции. Это привело к повышенному накоплению радиоактивного йода в щитовидной железе населения в том числе у детей, что, в свою очередь, обусловило значительный рост раковых заболеваний этого органа.

Йодный дефицит в последние годы усугубился в силу значительных изменений в характере питания населения: в частности, в 3-4 раза снизилось потребление морской рыбы и морепродуктов, богатых йодом. У сельских жителей в питании относительно велика доля местных продуктов, в том числе с приусадебных участков, которые в условиях природного йодного дефицита содержат мало йода. Крайне

неблагоприятную роль сыграл тот факт, что в течение ряда лет производство йодированной соли в России было практически прекращено.

Между тем, весь мировой и прошлый отечественный опыт убедительно свидетельствует, что самым надежным и простым способом эффективной профилактики дефицита йода и всех связанных с ним нарушений является **йодирование пищевой поваренной соли**, как продукта массового потребления.

Институтом питания РАМН совместно с отечественной компанией «Валетек Продимпэкс» разработана высококачественная йодированная соль с высоким содержанием йода в форме стабильного, не подвергающегося распаду йодата калия, вместо использовавшегося ранее йодида. При содержании йода в этой соли 40 ± 15 мкг на 1 г соли 4-5 г такой соли полностью обеспечивают организм взрослого человека йодом.

Разработана также «Соль йодированная с пониженным содержанием натрия», в которой 30 % натрия заменены на соли калия и магния.

Фтор. Согласно современным представлениям, фтор не является незаменимым, т. е. абсолютно необходимым, жизненно важным для нормального роста и развития, пищевым веществом. Однако по классификации Совета по пище и питанию США он занимает почетное место элемента, «полезного для человека». Такую позицию он заслужил, поскольку является единственным пищевым веществом, убедительно демонстрирующим способность уменьшать частоту и тяжесть кариеса зубов у детей и взрослых. Именно поэтому в ряде Европейских стран и США фтор специально добавляют к питьевой воде в количестве 0,7-1,0 мг/л.

Адекватный уровень потребления для взрослых – 4, детей старше 7 месяцев – от 0,4 до 3,2 мг/сутки.

99 % фтора, поступающего в организм с питьевой водой и продуктами питания, откладывается в костях и зубах. Длительное регулярное потребление фтора в количествах, даже незначительно превышающих указанные выше, может приводить к **флюорозу**, избыточному отложению фтора в зубной эмали и костях, нарушающему их структуру и прочность.

В дозах, превышающих 3,0-3,5 г, фторид натрия высокотоксичен.

Селен. Является в микроколичествах жизненно важным, необходимым организму пищевым веществом.

Основной причиной его недостатка, как и в случае с йодом, является низкое содержание селена в почве и производимой на этих почвах сельскохозяйственной продукции: как растительной, так и животной. Особенно бедны селеном почвы регионов, подвергавшихся оледенению или другим воздействиям, разрушившим плодородный слой.

Наиболее яркое проявление селенового дефицита — **болезнь Кешана**, выявленная в свое время в одноименной провинции Китая с исключительно низким потреблением селена: менее 20 мкг в сутки. В основе этой болезни лежит тяжелое дистрофическое поражение сердца. Сходные нарушения обнаруживались у людей на полном искусственном парентеральном питании.

Жизненно важную роль селена принято связывать с его антиоксидантными свойствами. Однако следует иметь в виду, что сам селен как элемент антиоксидантом не является. Его роль в защите организма от разрушительного действия процессов свободнорадикального окисления связана с тем, что он входит в структуру **глутатионпероксидазы** — важного фермента антиоксидантной системы организма, ответственного за инактивацию гидроперекисей жирных кислот, образующихся при перекисном окислении ненасыщенных липидов. При недостатке селена активность этого звена антиоксидантной системы, а следовательно, и всей системы в целом неизбежно снижается. В результате страдает иммунная система, клетки сердечной мышцы и многое другое.

Другой важный фермент, в состав которого входит селен, — **дейодиназа йодтиронина** необходим для нормального образования и обмена йодсодержащих **гормонов щитовидной железы**. Именно поэтому при дефиците селена йод может оказаться не в состоянии выполнить надлежащим образом свои функции.

Имеются данные об антивирусных свойствах селена.

Следует помнить, что селен высокотоксичен. Наряду с регионами, где в почве и выращенных на ней продуктах его мало, существуют регионы, где избыток селена

может приводить к отравлениям, так называемому селенозу с быстрым облысением, разрушением ногтей, зубов, различными поражениями кожи и нарушениями со стороны нервной системы.

Физиологическая потребность для взрослых: женщины – 55, мужчины – 70, детей – от 10 до 50 мкг/сутки.

С селеном следует быть достаточно осторожным. При постановке задачи оптимизации уровня селена в рационе, целесообразно использовать комплексные витаминно-минеральные препараты с гарантированным содержанием селена не выше рекомендуемого уровня его потребления, (в пределах 30-50 %) т. е. 15-25 мкг в день.

Хром. Этот микроэлемент присутствует в органах и тканях человека в очень незначительных количествах — практически на грани ошибки существующих методов его определения. Однако имеются убедительные основания считать, что он необходим для нормального усвоения глюкозы и обеспечения процессов роста. Об этом свидетельствует, то обстоятельство, что в организме хром обнаруживается преимущественно в ядрах клеток, где присутствует специальный белок, связывающий этот элемент и усиливающий синтез рибонуклеиновой кислоты (РНК).

Дефицит хрома крайне редок. Он описан лишь у особенно плохо питающихся детей в экономически бедных странах в сочетании с дефицитом белка, энергии и целого ряда других пищевых веществ, а также у людей, получавших парентеральное питание, по ошибке не содержавшее хрома. В обоих случаях отмечалось ухудшение утилизации глюкозы и снижение эффективности инсулина, вводимого для нормализации ее повышенного уровня.

Все сказанное относится к соединениям **трехвалентного хрома (Cr^{3+})**, который наиболее хорошо усваивается в виде органических комплексов, в частности с аминокислотами. В отличие от него **шестивалентный хром (Cr^{6+})**, являющийся сильным окислителем, высокотоксичен, и содержащие его пары, образующиеся при автогенной резке и сварке хромосодержащих сталей, повышают частоту рака легкого.

Физиологическая потребность для взрослых – 40,0, детей от 11,0 до 35,0 мкг/сутки.

Молибден. Реализует свои функции в качестве кофактора ферментов, осуществляющих метаболизм пиримидинов, пуринов и серосодержащих аминокислот.

Физиологическая потребность для взрослых – 70,0, детей: 7- 11 месяцев – 10,0; 1- 2 года – 15,0; 3-6 лет – 20,0; 7-10 лет – 30,0; 11-14 лет – 45,0; 15-17 лет – 65,0 мкг/сутки.

Кремний. Микроэлемент с установленным физиологическим действием на процессы формирования костной системы. Участие в формировании органической матрицы кости на начальных этапах осиффикации осуществляется путем активации лизилоксидазы и пролингидроксилазы, а также содержания в глюкозаминогликанах, хондроитинсульфате, гиалуроновой кислоте и остеобластах. Стимулирует синтез коллагена

Адекватный уровень потребления для взрослых – 30 мг/сутки.

Кобальт. Также как и кремний относится к микроэлементам с установленным физиологическим действием. Входит в состав витамина В₁₂. Активирует ферменты обмена жирных кислот и метаболизма фолиевой кислоты. Адекватный уровень потребления для взрослых - 10 мкг/сутки. В этих концентрациях он необходим для синтеза тиреоидных гормонов. Дефицит кобальта приводит к эндемическим нарушениям функции щитовидной железы, не исключены нарушения кишечной микрофлоры и развитие дисбактериоза.

Ванадий. Одна из функций микроэлемента заключается в активизации деятельности фагоцитов. Изучена его роль в препятствии накопления холестерина и развитии атеросклероза. Участвует в обмене кальция и регуляции уровня сахара в крови. Адекватный уровень потребления для взрослых составляет 15 мкг/сутки.

ГЛАВА 2. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ МИКРОБНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ

При рассмотрении настоящего раздела представляет целесообразным остановиться на методологии современной биотехнологии, которая включает

следующие основные характеристики микробного сообщества кишечника (микробиома): таксонометрические; популяционные; иммунологические и метаболические (капрофильтрата); показатели активности защитных и факультативных популяций (маркеры антагонизма).

В кишечной микробиом входит от одной до двух тысяч операционных таксономических единиц (ОТЕ), культивируемых видов ок. 40%. ОТЕ представлены 160 видами таксонов, которые характеризуют неизменность, разнообразие и индивидуальность микробиоты. Более 95% идентифицированных таксонов составляют основу микробного сообщества, куда входят четыре бактериальных филума (таксономическая группа микроорганизмов высокого уровня): Firmicutes (F), Bacteroidetes (B), Proteobacteria (P) и Actinobacteria (A). Субдоминантные филумы (5%) включают: Fusobacteria, Verrucomicrobia, Euryarchaeotae и Cyanobacteria. Незначительная часть других сообществ (0,2%) представалены простейшими грибами, гельминтами и вирусами. Филумы кишечного микробиома в общем пуле идентифицированных таксонов определены нормативным документом.

В процессе своей жизнедеятельности микробиом кишечника продуцирует многочисленные биологически активные метаболиты: витамины, ферменты, аминокислоты, нейрехимические соединения, дериваты желчных кислот и др.

В таблице 1 представлены функциональные свойства отдельных представителей кишечной микрофлоры, которые могут быть использованы при разработке специализированных продуктов биотехнологического происхождения.

Ключевые позиции занимает образование эссенсеальных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – бутирата, ацетата, пропионата. Поступая в кровоток КЦЖК выполняют роль сигнальных молекул, осуществляющих регуляцию процессов метаболизма белков, жиров и углеводов, обмена энергией и клеточного иммунитета.

Не маловажное значение имеет влияние КЦЖК на формирование антиканцерогенных и противовоспалительных свойств микробиома.

Микрофлора кишечника образует нейроактивные молекулы серотонина, гамма-аминомасляной кислоты, кatabолитов триптофана, которые, совместно с

КЦЖК обеспечивают функционирование системы «кишечник-мозг», модулируя настроение, стресс, тревожность, другие поведенческие, двигательные и секреторные реакции ЦНС.

КЦЖК реализует свои функции, выделяя в просвет кишечника облигатно-анаэробные сахаролитики, главным образом бутерата - *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* sp., пропионата – *Bacteroides*, *Propionibacterium*, *Roseburia*, *Selenomonas* sp., ацетата – *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* sp.

Таблица 1. Функциональный потенциал представителей кишечной микробиоты

Филумы	Популяции и виды		
	С противовоспалительным потенциалом	С противовоспалительным потенциалом	С патогенным потенциалом
	Апатогенные, проявляющие защитные, регуляторные и пробиотические свойства	Сапрофитные и условно-патогенные, проявляющие протеолитические, гемолитические свойства, способность к продукции токсических факторов	Облигатно патогенные, обладающие паразитическими, инвазивными свойствами и факторами агрессии
Firmicutes	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> . <i>Enterococcus dutrans</i> , <i>Roseburia hominis</i> , <i>Ruminococcus spp.</i> , <i>Lachnoclostridium spp.</i> , <i>Eubacterium rechte & hallii</i> , <i>Coprococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus</i> , <i>Listeria</i> <i>spp.</i> , <i>Streptococcus pyo-</i> <i>genes</i> , <i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i> , <i>Enterococcus</i> <i>faecalis</i> , <i>Enterococcus</i> <i>faecium</i> , <i>Blautia</i> , <i>Pan-</i> <i>imonas micra</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Peptococcus spp.</i>	<i>Listeria monocyto-</i> <i>genes</i> , <i>Bacillus</i> <i>anthracis</i> , <i>Bacillus</i> <i>cereus</i> , <i>C.perfringens</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. tetani</i> , <i>C.</i> <i>septicum</i>
Proteobacteria	<i>E. coli</i> {с нормальной ферментативной активностью), <i>Wolinella</i>	<i>Sulterella</i> , <i>Bilophila spp.</i> , <i>Pseudomonadaceae</i> , Цитратассимилирующие бактерии: <i>Klebsiella</i> . <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> . <i>Edwardsiella</i> , <i>Cronobacter</i> , атипичные <i>E.</i> <i>coli</i> . <i>Campylobacter</i> , <i>Sulfurospirillum</i> , <i>Pasteurel</i> <i>laceae</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Haemophilus spp.</i>	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Campylobacter coli</i> & <i>jejuni</i> & <i>lari</i> , <i>Helicobacter pylori</i> ., энтеропатогенные <i>E.</i> <i>coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella spp.</i>
Acidobacteria	<i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Collinsella intestinales</i>	<i>Alophium species</i> <i>Propionibacterium sp.</i>	-

<i>Verrucomicrobia</i>	-	<i>Akkermansia muciniphila</i>	-
Euryarchaeota	-	<i>Methanobrevibacter smithii</i>	-
Fusobacteria	-	<i>Fusobacterium sp.</i>	-

КЦЖК, взаимодействуя с катаболитами криптофана, гамма-аминомаслянной кислотой, серотонином, другими нейроактивными молекулами – продуцентами микрофлоры, регулируют поведенческие, секреторные и двигательные реакции центральной нервной системы за счет функционирования оси «Кишечник - мозг».

Важное значение имеет оценка и стандартизация пробиотических культур при производстве продуктов функционального назначения. Дана оценка структурных особенностей липотейхоевых кислот с помощью ИК-спектроскопии, что позволяет определить не только способность пробиотических культур к специфической адгезии, но и функциональный потенциал. Наличие в составе липотейхоевых кислот большого числа фрагментов фосфорной кислоты является показателем высокой биологической активности используемых штаммов.

Наибольшую информативность по оценке состава продуцируемых пробиотическими бифидобактериями экзометаболитов дает комплекс хроматографических методов – ГХ-МС и ГПХ, а также спектроскопия ИК-ФТ. Преобладание в составе экзометаболитов бифидобактерий глюкозидов является показателем высокой сахаролитической активности пробиотических штаммов.

Рассмотренные выше справочно-методические основы в области микробиома и его роли в регуляции обменных процессов могут иметь важное значение при разработке биотехнологических продуктов специализированного назначения на основе микроорганизмов и их метаболитов.

Стратегическими направлениями в этом векторе прикладной биотехнологии являются:

- взаимоотношение пищи и микробиома человека, что реализуется через лечебно-профилактические рационы, функциональные пищевые продукты, нутрицевтики и фармаконутриенты;

- фундаментальные и прикладные исследования про-, пре- и метабитиков, раскрытие механизмов их влияния на обмен веществ по направлениям метаболической детоксикации, редукционной и аддитивной коррекции возможных нарушений. Выявление причин, путей профилактики и комплексного лечения метаболических заболеваний (сердечно-сосудистых, диабета, дегенеративных изменений и др.);

- поиск новых бактериальных метафильтратов и ультрализатов, положительно влияющих на рост нормальной микрофлоры и регуляцию биоценоза кишечника, повышающих иммунитет, угнетающих рост грибов, патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;

- разработка природных детоксикантов, предназначенных для связывания и выведения из организма эндотоксинов, продуктов распада и гниения, аллергенов, тяжелых металлов, радионуклидов, других ксенобиотиков;

- накопление музейных (промышленных) штаммов бактерий с направленными функциональными свойствами, отличающихся быстрым ростом, высокой численностью при культивировании, фагоустойчивостью и жизнеспособностью.

Эти направления реализуются совместной работой с индустриальным партнером компанией «АртЛайф» (г. Томск) с получением биотехнологической продукции, медицинских доказательств ее эффективности и свидетельств о государственной регистрации.

К эксклюзивным особенностям разрабатываемых биотехнологий относятся:

- используемые микроорганизмы имеют генетически закрепленную способность продуцировать стартовые субстраты для обмена веществ и являются частью рецепторов клеток;

- применение для культивирования штаммов различных сред на молочной, безмолочной, других основах, что имеет важное значение для потребителей с непереносимостью лактозы, аллергией на белок молока, другими заболеваниями;

- микрокапсулирование с наличием защитной оболочки на микрокапсуле, обеспечивающей длительный срок хранения активной биомассы,

кислоторезистентность и жизнеспособность микроорганизмов при нахождении в агрессивной среде желудка;

- заключение микроорганизмов в пребиотический матрикс из лактулозы. Такое техническое решение позволяет начать их размножение сразу после попадания в кишечник, независимо от наличия в нем веществ, необходимых для продуктивного роста;

- промышленные штаммы микроорганизмов относятся к пробиотическим, обладают устойчивостью к антибиотикам, желудочному соку, антагонистической активностью по отношению к патогенам, безопасностью для человека, животных и окружающей среде.

В настоящее время необходимость создания новых пищевых биотехнологий диктуется насущной потребностью современного рынка в продуктах здорового питания, обеспечивающих сохранение здоровья, работоспособности и, в целом, качество жизни.

При этом предпочтение отдается местным сырьевым ресурсам и инновационным способам их переработки с учетом генетического паспорта потребителя, принципов персонализации питания и превентивной медицины.

Функциональный потенциал кишечной микробиоты представлен в таблице 2.

Таблица 2. Функциональный потенциал представителей кишечной микробиоты

Филумы	Популяции и виды		
	С противовоспалительным потенциалом	С противовоспалительным потенциалом	С патогенным потенциалом
	Апатогенные, проявляющие защитные, регуляторные и пробиотические свойства	Сапрофитные и условно-патогенные, проявляющие протеолитические, гемолитические свойства, способность к продукции токсических факторов	Облигатно патогенные, обладающие паразитическими, инвазивными свойствами и факторами агрессии
Firmicutes	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Enterococcus dutrans</i> , <i>Roseburia hominis</i> , <i>Ruminococcus spp.</i> , <i>Lachnoclostridium spp.</i> , <i>Eubacterium reclate & hallii</i> , <i>Coprococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus</i> , <i>Listeria spp.</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Blautia</i> , <i>Parimonas micra</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Peptococcus spp.</i>	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>C.perfringens</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. tetani</i> , <i>C. septicum</i>

<i>Proteobacteria</i>	<i>E. coli</i> {с нормальной ферментативной активностью), <i>Wolinella</i>	<i>Sulterella</i> , <i>Bilophila</i> spp., <i>Pseudomonadaceae</i> , Цитратассимилирующие бактерии: <i>Klebsiella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Edwardsiella</i> , <i>Cronobacter</i> , атипичные <i>E. coli</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Sulfurospirillum</i> , <i>Pasteurellaceae</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Haemophilus</i> spp.	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Campylobacter coli</i> & <i>jejuni</i> & <i>lari</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , энтеропатогенные <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> spp.
<i>Acidobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Collinsella intestinales</i>	<i>Alophium</i> species <i>Propionibacterium</i> sp.	-
<i>Verrucomicrobia</i>	-	<i>Akkermansia muciniphila</i>	-
Euryarchaeota	-	<i>Methanobrevibacter smithii</i>	-
Fusobacteria	-	<i>Fusobacterium</i> sp.	-

В процессе своей жизнедеятельности микробиом кишечника продуцирует многочисленные биологически активные метаболиты: витамины, ферменты, аминокислоты, нейрорхимические соединения, дериваты желчных кислот и др. Ключевые позиции занимает образование эссенциальных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – бутирата, ацетата, пропионата. Поступая в кровоток КЦЖК выполняют роль сигнальных молекул, осуществляющих регуляцию процессов метаболизма белков, жиров и углеводов, обмена энергией и клеточного иммунитета.

Немаловажное значение имеет влияние КЦЖК на формирование антиканцерогенных и противовоспалительных свойств микробиома.

КЦЖК, взаимодействуя с катаболитами криптофана, гамма-аминомасляной кислотой, серотонином, другими нейроактивными молекулами – продуцентами микрофлоры, регулируют поведенческие, секреторные и двигательные реакции центральной нервной системы за счет функционирования оси «Кишечник - мозг».

Рассмотренные выше справочно-методические основы в области микробиома и его роли в регуляции обменных процессов могут иметь важное значение при разработке биотехнологических продуктов специализированного назначения на основе микроорганизмов и их метаболитов.

Стратегическими направлениями в этом векторе прикладной биотехнологии являются:

- взаимоотношение пищи и микробиома человека, что реализуется через лечебно-профилактические рационы, функциональные пищевые продукты, нутрицевтики и фармаконутриенты;

- фундаментальные и прикладные исследования про-, пре- и метабактериальных, раскрытие механизмов их влияния на обмен веществ по направлениям метаболической детоксикации, редукционной и аддитивной коррекции возможных нарушений. Выявление причин, путей профилактики и комплексного лечения метаболических заболеваний (сердечно-сосудистых, диабета, дегенеративных изменений и др.);

- поиск новых бактериальных метабактериальных и ультрафильтратов, положительно влияющих на рост нормальной микрофлоры и регуляцию биоценоза кишечника, повышающих иммунитет, угнетающих рост грибов, патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;

- разработка природных детоксикантов, предназначенных для связывания и выведения из организма эндотоксинов, продуктов распада и гниения, аллергенов, тяжелых металлов, радионуклидов, других ксенобиотиков;

- накопление музейных (промышленных) штаммов бактерий с направленными функциональными свойствами, отличающихся быстрым ростом, высокой численностью при культивировании, фагоустойчивостью и жизнеспособностью.

Эти направления реализуются совместной работой с индустриальным партнером компанией «АртЛайф» (г. Томск) с получением биотехнологической продукции, медицинских доказательств ее эффективности и свидетельств о государственной регистрации.

К эксклюзивным особенностям разрабатываемых биотехнологий относятся:

- используемые микроорганизмы имеют генетически закрепленную способность продуцировать стартовые субстраты для обмена веществ и являются частью рецепторов клеток;

- применение для культивирования штаммов различных сред на молочной, безмолочной, других основах, что имеет важное значение для потребителей с непереносимостью лактозы, аллергией на белок молока, другими заболеваниями;

- микрокапсулирование с наличием защитной оболочки на микрокапсуле, обеспечивающей длительный срок хранения активной биомассы, кислоторезистентность и жизнеспособность микроорганизмов при нахождении в агрессивной среде желудка;

- заключение микроорганизмов в пребиотический матрикс из лактулозы. Такое техническое решение позволяет начать их размножение сразу после попадания в кишечник, независимо от наличия в нем веществ, необходимых для продуктивного роста;

- промышленные штаммы микроорганизмов относятся к пробиотическим, обладают устойчивостью к антибиотикам, желудочному соку, антагонистической активностью по отношению к патогенам, безопасностью для человека, животных и окружающей среде.

В настоящее время необходимость создания новых пищевых биотехнологий диктуется насущной потребностью современного рынка в продуктах здорового питания, обеспечивающих сохранение здоровья, работоспособности и, в целом, качество жизни.

При этом предпочтение отдается местным сырьевым ресурсам и инновационным способам их переработки с учетом генетического паспорта потребителя, принципов персонализации питания и превентивной медицины.

ГЛАВА 3. ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНАМИ И МИНЕРАЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ. ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕФИЦИТА. МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

В 1992 году, в Риме, прошла международная конференция, организованная ФАО/ВОЗ. Итоги конференции указали на широкое распространение дефицита микронутриентов как важнейшую проблему в области питания не только развивающихся, но и развитых стран. Отмечена необходимость широкомасштабных мер на государственных уровнях для эффективной коррекции выявленных дефицитов.

В России, при участии Института питания РАМН, совместно с региональными медицинскими учреждениями, учебными заведениями и НИИ проводятся с 1983 года массовые обследования пищевого статуса различных групп населения: детей дошкольного возраста, учащихся общеобразовательных школ и профтехучилищ, студентов высших учебных заведений, взрослых мужчин и женщин, работников различных профессий.

Исследования включают оценку состояния здоровья, обеспеченность организма витаминами, минеральными веществами, другими эссенциальными нутриентами.

В Кузбассе эта работа проводилась при участии Кемеровского технологического института пищевой промышленности (отв. – Заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор Позняковский Валерий Михайлович) и областного центра Госсанэпиднадзора (отв. – Главный государственный санитарный врач, доктор медицинских наук, профессор Зенков Владимир Александрович и зав. отделом гигиены питания – Заслуженный врач РФ Слепухина Нина Константиновна).

Обследование взрослого трудоспособного населения и учащихся проводили во время плановых медицинских осмотров или дней добровольной сдачи донорской крови на предприятиях и в различных организациях, учебных заведениях по разрешению соответствующих органов здравоохранения и при осознанном согласии обследуемых. Беременных женщин обследовали при посещении ими женских консультаций.

Обследование включало сбор анкетных данных (фамилия, имя, отчество, год рождения, место работы, профессия), сведений о приеме поливитаминных препаратов, состоянии здоровья, визуальную оценку возможного наличия клинических микросимптомов витаминной недостаточности (состояние кожи, полости рта) и забор крови из вены (8-10 мл) для определения биохимических показателей витаминной обеспеченности.

Результаты обобщенных данных 63 тысяч детского и взрослого населения различных регионов России, в том числе Кузбасса, за период 1990-2000 гг. по-

звolyет следующим образом охарактеризовать ситуацию с обеспеченностью витаминами в целом.

1. Большая часть населения находится в состоянии постоянного витаминного дефицита. В различных возрастных, профессиональных и региональных группах недостаток витамина С охватывает от 40 до 100 % людей, а частота глубокого дефицита достигает 40-50 %. От 40 до 80 % людей недостаточно обеспечены витаминами группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂) и каротином. От 60 до 100 % беременных женщин испытывают дефицит фолиевой кислоты.

Несколько более благополучно обстоит дело с витаминами А и Е, однако в некоторых группах населения, в частности, подвергающихся воздействию вредных химических факторов, частота дефицита витамина Е может достигать 20-50 %;

2. Выявленный дефицит, как правило, затрагивает не какой-то один витамин, а имеет характер сочетанной недостаточности витаминов С, группы В и каротина, т. е. является полигиповитаминозом.

Практически во всех подобных случаях на первом месте по частоте и степени выраженности находится дефицит витамина С и каротиноидов, к которому подсоединяются недостаточность 2-3 и более витаминов группы В, в том числе В₁₂ и фолиевой кислоты;

3. Дефицит витаминов обнаруживается не только весной, но и в летне-осенний, наиболее, казалось бы, благоприятный период года и, таким образом, является постоянно действующим неблагоприятным фактором.

Имеющиеся данные однозначно свидетельствуют, что если ситуация летом и осенью несколько улучшается, то это улучшение затрагивает преимущественно витамин С и фолиевую кислоту, но не группу витаминов В и выражается, главным образом, не столько в уменьшении частоты, сколько в смягчении степени витаминного дефицита, снижении относительного количества людей с глубоким дефицитом;

4. У значительной части детей и женщин, в том числе беременных и кормящих, поливитаминный дефицит сочетается с недостатком железа, что является

причиной широкого распространения скрытых и явных форм витаминно-железодефицитных анемий.

На существование подобных сочетанных дефицитов перечисленных витаминов и железа следует обратить особое внимание, поскольку дефицит витамина С может существенно нарушать всасывание негемового железа, а именно в такой форме оно чаще всего находится в большинстве используемых препаратов.

Недостаток витаминов В₂, В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты препятствует нормальной утилизации железа в процессах кроветворения, в связи с чем эффективная профилактика и коррекция железодефицитных состояний невозможна без одновременной коррекции их недостаточности, как и недостаточности витамина С.

Дефицит витамина Е у новорожденных и особенно недоношенных может быть причиной особой формы гемолитической анемии, назначение при которой изолированных препаратов железа не только бесполезно, но и опасно;

5. В целом ряде регионов поливитаминный дефицит сочетается с недостаточным поступлением йода, кальция, селена и ряда других макро- и микроэлементов.

В этом случае недостаток витаминов С и D может существенно нарушать усвоение и утилизацию кальция, а дефицит витамина А, железа и селена — препятствовать нормальному использованию йода в организме;

6. Витаминный дефицит выявляется не у какой-то одной ограниченной категории людей, а в той или иной степени является уделом практически всех возрастных, профессиональных и национальных групп населения во всех регионах страны.

Таким образом, недостаточное потребление витаминов является массовым и постоянно действующим фактором, оказывающим отрицательное воздействие на здоровье большей части населения практически в течение всей жизни.

Наиболее существенные половые различия выражаются в том, что женщины обычно лучше обеспечены витаминами С, Е и каротином, чем мужчины, что, очевидно, обусловлено большим употреблением овощей, зелени, фруктов, меньшей распространенностью вредных привычек (курение, алкоголь), т. е. более здоровым,

по сравнению с мужчинами, образом жизни. Сказывается также и то, что женщины реже заняты на производствах с особо вредными условиями труда, разрушающими витамины и повышающими потребность в них.

В отношении фолиевой кислоты, играющей столь важную роль в поддержании нормальной детородной функции, наблюдается прямо противоположная закономерность: этим витамином женщины обычно обеспечены хуже, чем мужчины. Причина этих различий, очевидно, заключается в том, что потребность женского организма в фолиевой кислоте превышает потребность мужчины, и поэтому при одинаковом, и даже большем потреблении этого витамина, женщинам его не хватает чаще и в большей степени, чем мужчинам.

Что касается профессиональных различий, то в этом отношении очень важную роль играют вредные условия труда и, прежде всего, воздействие на организм различных химических соединений, разрушающих витамины и повышающих потребность в этих защитных факторах. Эта закономерность была, в частности, выявлена при обследовании работников химических и металлургических предприятий Кузбасса, обеспеченность которых витамином С и каротином даже в летнее время была существенно ниже, чем у работников менее вредных производств (табл. 3).

Таблица 3. Обеспеченность витамином С и каротином работников промышленных предприятий Кузбасса

Предприятие	Обследовано, чел.	Витамин С, % обследованных		Каротин, % обследованных
		с уровнем ниже нормы	глубокий дефицит	
Химический завод	36	97	28	53
Западно-Сибирский металлургический комбинат	52	98	24	58
Алюминиевый завод	35	100	23	69
Механический завод	36	90	17	33
ГРЭС	54	91	19	24

Другим фактором, оказывающим существенное влияние на обеспеченность витаминами, является уровень образованности, информированности и культуры. Именно этим в значительной степени объясняется тот факт, что инженерно-технические работники и служащие, как правило, лучше обеспечены витаминами, чем цеховые рабочие. Конечно, определенную роль играет и то обстоятельство, что служащие и инженерно-технические работники в меньшей степени подвергаются воздействию вредных производственных условий, чем цеховые рабочие, однако немаловажное значение имеет и то обстоятельство, что инженерно-технические работники, равно как и другие группы так называемого умственного труда более внимательно и грамотно относятся к своему питанию, здоровью и образу жизни.

Значение этого фактора особенно подчеркивается тем, что из всех обследованных профессиональных групп наиболее высокой витаминной обеспеченностью отличаются медицинские работники. Поскольку уровень зарплаты у инженеров, врачей и медсестер, как правило, уступает заработкам рабочих промышленных предприятий, то ясно, что решающим для поддержания хорошей витаминной обеспеченности и сохранения здоровья является не столько уровень материального благосостояния, сколько степень образованности, культуры и условия труда.

Этими же обстоятельствами, по-видимому, объясняется и тот факт, что сельское население во многих случаях оказывается хуже обеспечено витаминами, чем городские жители, в том числе и теми витаминами, основными источниками которых являются овощи, свежая зелень, ягоды и фрукты.

Одним из действенных путей профилактики недостаточной обеспеченности организма жизненно-важными микронутриентами является дополнительное обогащение ими пищевых продуктов массового потребления и специализированного назначения.

Обогащать продукты питания следует, в первую очередь, теми микронутриентами, дефицит которых широко распространен и наиболее опасен для здоровья всего населения или его отдельных групп (дети, беременные женщины, работники вредных профессий и др.).

Для достижения максимальной эффективности при обогащении пищевых продуктов полезно руководствоваться следующими критериями, разработанными группой экспертов Всемирной организации здравоохранения:

1. Добавляемый микронутриент должен быть биологически доступен и стабилен в продукте, служащем его носителем;
2. Внесение микронутриента не должно отрицательно сказываться на потребительских свойствах (вкус, сохраняемость, цвет, консистенция) пищевого продукта;
3. Для обеспечения максимальной сохранности добавляемых микронутриентов должны использоваться их высокотехнологичные и стабильные формы;

Наряду с этим при выборе продуктов, подлежащих обогащению, и обогащающих добавок приходится учитывать их физико-химическую, технологическую и органолептическую совместимость.

С учетом этих обстоятельств ниже рассмотрены основные группы добавок, получивших наиболее широкое применение для обогащения продуктов питания и прошедших всестороннюю проверку их эффективности с учетом опыта ведущих отечественных и зарубежных производителей и требований международных стандартов (Codex Alimentarius и ESPAGAN). К ним относятся:

- витаминные добавки (витамины);
- поливитаминные и витаминно-минеральные премиксы;
- β -каротин и другие каротиноиды;
- минеральные добавки (минеральные вещества в виде органических и неорганических соединений);
- растительные полифункциональные добавки.

3.1 ВИТАМИННЫЕ ДОБАВКИ (витамины)

В качестве моновитаминных обогащающих добавок могут использоваться как жиро-, так и водорастворимые витамины. При этом, в зависимости от физико-химических свойств обогащаемого продукта, водорастворимые витамины используют как в водорастворимой, так и в специально приготовленной жирорастворимой, липофильной форме. В свою очередь, жирорастворимые витамины (А, D, Е) и каротиноиды могут использоваться как в обычном, жирорастворимом, так и в водорастворимом, солюбилизированном состоянии.

Витамин А. Наиболее часто добавки витамина А используют для обогащения маргарина, бутербродных сортов масла, растительных масел, молока и молочных продуктов, детских и диетических продуктов питания (как правило совместно с витаминами D и Е).

Витамин D. В пищевой промышленности используют как жиро-, так и водорастворимые формы препарата витамина D.

Учитывая целесообразность совместного использования витаминов А и D в качестве обогащающих добавок, разработан ряд комбинированных смесей этих витаминов.

Витамин Е. В пищевой промышленности применяется как в качестве обогащающей витаминной добавки — как правило, в виде токоферол-ацетата, так и в качестве антиоксиданта — в форме токоферола. Это различие обусловлено тем, что свободный токоферол чувствителен к кислороду воздуха и быстро расходуется как антиоксидант в процессе свободнорадикального окисления. В отличие от этого, токоферол-ацетат, как и другие эфиры токоферола, высокостабилен и поэтому гораздо более пригоден для обогащения им пищевых продуктов, особенно подвергаемых технологической переработке и длительному хранению. Попадая в организм, токоферол-ацетат расщепляется эстеразами до свободного токоферола, который и является биологически активной формой витамина Е, действующей в организме. В то же время, поскольку активная гидроксильная группа в молекуле эфиров токоферола заблокирована, то эти эфиры, в частности токоферол-ацетат, антиоксидантной активностью, в отличие от свободного токоферола, не обладают

Поэтому при применении витамина Е в пищевой промышленности в качестве антиоксиданта используют не токоферол-ацетат или иные эфиры токоферола, а свободный токоферол.

Токоферол предотвращает прогоркание жиров, защищает компоненты масел, чувствительные к окислению, включая витамин А, т. е. используется для стабилизации пищевых масел, жиров и жиросодержащих продуктов питания.

В последнее время витамин Е широко используется в комбинации с другими витаминами, в частности с витамином С и β -каротином, что значительно усиливает их защитную антиоксидантную функцию.

Витамин К. Для обогащения пищевых продуктов используют два препарата витамина К: витамин К₁ (филлохинон) — масляный концентрат, получаемый из растительного сырья, и витамин К₁ 5 % SD — порошок (50 мг витамина К₁/г, покрытие — гуммиарабик).

Оба препарата соответствуют требованиям фармакопеи USP, Ph. Eur. Применяются для обогащения продуктов детского и диетического питания, в комбинации с витаминами D, С, В₆ и кальцием — при производстве продуктов для профилактики и лечения остеопороза.

Витамин В₁ (тиамин). Применяется в двух формах: тиамин гидрохлорид и тиамин мононитрат, которые соответствуют требованиям фармакопеи FCC, USP, Ph. Eur. 1 мг тиамин соответствует 1,27 мг тиамин гидрохлорида безводного или 1,23 мг тиамин мононитрата. Используются для обогащения муки, мучных и макаронных изделий, риса, детского питания, молока и молочных продуктов, напитков и их концентратов, сахарных изделий, зерновых завтраков, а также для имитации аромата мясных продуктов.

Витамин В₂ (рибофлавин). В настоящее время наиболее широкое распространение получили следующие формы витамина В₂: рибофлавин и рибофлавин 5'-фосфат натрия. Последний отличается от плохо растворимого рибофлавина значительно более высокой растворимостью в воде.

Витамин В₂ традиционно используется в пищевой промышленности не только для обогащения продуктов питания, но и как эффективный пищевой краситель, который, в зависимости от уровня добавления, придает продукту широкую гамму окраски от бледно-лимонной до ярко-желтой.

По сравнению со многими другим красителями рибофлавин не токсичен и органичен для человека, при этом он обладает витаминной активностью.

Окрашенные витамином В₂ продукты должны быть защищены упаковкой от воздействия света.

Рибофлавин отдельно или в составе сухих гомогенных витаминных премиксов применяется для обогащения зерновых, макаронных изделий, молока, круп, диетических и детских продуктов питания.

Витамин В₆ (пиридоксин). Основной формой является пиридоксин гидрохлорид (соответствует требованиям фармакопеи FCC, USP, Ph. Eur). Используется для обогащения пищевых продуктов, как правило, в составе многокомпонентных витаминных премиксов. В качестве объектов обогащения могут быть не только мука, хлебобулочные и зерновые продукты, но и широкий ассортимент другой пищевой продукции, в том числе детского и диетического питания.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин). Цианокобаламин является синтетической формой витамина В₁₂. В организме человека превращается в активные формы кофермента — аденозилкобаламин и метилкобаламин.

Производятся следующие препараты: витамин В₁₂ кристаллический и витамин В₁₂ 0,1 % WS (водорастворимый), соответствующие требованиям фармакопеи FCC, USP, Ph. Eur.

Витамином В₁₂ дополнительно обогащают зерновые продукты, некоторые напитки, кондитерские изделия, продукты специального назначения. Обогащенные витамином В₁₂ продукты питания особо важны для вегетарианцев, исключаящих потребление животной пищи — основного источника этого витамина.

Фолиевая кислота. Под этим названием производится единственная форма витамина (FCC, USP, Ph. Eur).

В составе многокомпонентных витаминных смесей фолиевая кислота добавляется к различным пищевым продуктам, среди которых наиболее распространенными являются зерновые завтраки, безалкогольные напитки, продукты специального назначения. Обогащенные фолиевой кислотой продукты особо важны для беременных и кормящих женщин, учитывая ее роль в развитии зародыша и плода.

Ниацин (витамин PP). Термин объединяет название двух форм этого витамина — никотиновая кислота и никотинамид (ниацин), производимых согласно требованиям фармакопеи FCC, USP, Ph. Eur.

Традиционно используется для обогащения хлеба и хлебопродуктов, зерновых продуктов, муки, так как в процессе помола теряется до 80 % ниацина (наряду с другими витаминами группы B).

В некоторых странах ниацином обогащаются мясные и рыбные консервы, широкий ассортимент пищевых концентратов для детского и диетического питания.

Попадание никотиновой кислоты в организм в количествах, превышающих физиологическую потребность, может вызывать расширение кровеносных капилляров, что сопровождается покраснением кожных покровов и чувством жара. В связи с этим в настоящее время для обогащения пищевых продуктов предпочитают использовать не обладающий подобным действием никотинамид.

Пантотенаты (пантотеновая кислота). В промышленности используется, как правило, одна форма — d-пантотенат кальция, что объясняется его хорошей растворимостью в воде, легким преобразованием в организме в пантотеновую кислоту для участия в обменных процессах. В качестве обогащающей добавки используется в производстве различных пищевых продуктов: зерновых завтраков, напитков, продуктов детского и диетического питания.

Биотин (витамин Н). Из восьми существующих форм биотина только одна, d-биотин, обладает биологической активностью и встречается в природных сырьевых источниках. Эта форма производится согласно требованиям фармакопеи FCC, USP, Ph. Eur. Используется в промышленной биотехнологии для стимуляции роста микроорганизмов. В качестве примера можно привести процесс ферментирования дрожжей, в частности, участие биотина в активизации жизнедеятельности хлебопекарных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Препараты d-биотина добавляют для обогащения продуктов детского и диетического питания.

Витамин С (аскорбиновая кислота). В настоящее время в пищевой промышленности применяют следующие формы витамина С: аскорбиновая кислота кристаллическая (Е300), аскорбиновая кислота мелкогранулированная (Е300), аскорбиновая кислота в оболочке, тип FS (жировая оболочка); аскорбат натрия кристаллический; аскорбат кальция, аскорбилпальмитат (жирорастворимая форма аскорбиновой кислоты). Препараты соответствуют требованиям фармакопеи FCC, USP, Ph. Eur.

Ниже приводятся основные направления использования аскорбиновой кислоты и ее производных в пищевой промышленности:

- для обогащения продуктов питания витамином С (фруктовые соки, сокосодержащие и водорастворимые напитки, лимонады, фруктовые и овощные пюре, сухие завтраки, леденцы, мармелад, жевательная резинка и т. п.);

- Для стандартизации содержания витамина С (фруктовые и овощные соки, пюре, консервы);

- для стабилизации продуктов питания и напитков (в качестве натурального антиоксиданта). Добавление аскорбиновой кислоты в процессе переработки или перед упаковкой позволяет сохранить цвет, запах и питательную ценность продуктов;

- в мясной промышленности — для стабилизации цвета свежего мяса и мясных продуктов, снижения количества добавляемых нитритов и, следовательно, нитритного остатка в готовом продукте;

- как улучшитель для муки и теста. Добавление аскорбиновой кислоты в свежемолотую муку улучшает ее хлебопекарные свойства, тем самым экономя 4—8 недель, необходимых для созревания муки после помола;

- для обогащения витамином С жировых продуктов используется жирорастворимая форма аскорбиновой кислоты — аскорбилпальмитат.

3.2. ПОЛИВИТАМИННЫЕ И ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ ПРЕМИКСЫ

Их применение имеют следующие преимущества:

- использование готовых премиксов существенно облегчает задачи разработчиков и производителей обогащенных продуктов, предохраняет их от возможных ошибок и недопустимых сочетаний при составлении рецептур;

- производителю не нужно закупать каждый обогащающий компонент в отдельности (а их число часто достигает 10-15 и более наименований), к тому же рискуя, что эти компоненты могут оказаться плохо совместимыми по размеру частиц, растворимости и целому ряду других показателей;

- упрощается технология обогащения, поскольку она сводится к однократной операции внесения в пищевую массу продукта готовой многокомпонентной смеси вместо многочисленных операций последовательного внесения отдельных обогащающих компонентов;

- упрощаются расчеты и процессы взвешивания (одна навеска многокомпонентного премикса вместо большого числа навесок отдельных

компонентов), существенно увеличивает точность дозирования каждого из этих компонентов;

- использование премиксов, в которых все вносимые компоненты тщательно смешаны друг с другом, обеспечивает равномерное их распределение по всей массе обогащенного продукта, чем при раздельном внесении каждого из обогащающих компонентов;

- применение готовых смесей позволяет контролировать процесс обогащения по одному-двум компонентам премикса, тогда как при внесении обогащающих компонентов по отдельности необходимо осуществлять аналитический контроль за равномерностью распределения и содержания каждого из них.

Рецептуры премиксов разрабатываются применительно к конкретному продукту или группе однородных продуктов с учетом регламентируемого уровня витаминов и минеральных веществ, который должен быть обеспечен в готовом продукте, естественного их содержания в необогащенном продукте, потерь добавляемых микронутриентов в процессе обогащения и хранения.

Основными производителями поливитаминных премиксов для пищевой промышленности за рубежом являются крупнейшие химико-фармацевтические концерны, такие как DSM Nutritional Products, Голландия, BASF и др., продукция которых сертифицирована по требованиям международных стандартов.

Составы этих премиксов детально представлены в каталогах и рекламно-информационных изданиях этих фирм. Они включают:

- витаминно-минеральные премиксы для обогащения хлебобулочных и кондитерских изделий;
- поливитаминные премиксы для обогащения зерновых завтраков;
- безалкогольных напитков, соков, нектаров, молока и молочнокислых продуктов, продуктов детского питания и др.

В нашей стране разработкой поливитаминный и витаминно-минеральных премиксов занимаются специалисты Института питания РАН и ряд научно-

производственные фирм, в том числе «Арт Лайф» (г. Томск), «Палитра» (г. Москва) и др.

На отечественном рынке присутствует широкий ассортимент обогащенных пищевых продуктов. В их числе: молочные и кисломолочные продукты компании «Вимм-Билль-Данн», Очаковского молочного завода; кондитерские изделия компании «Данон»; зерновые завтраки и каши быстрого приготовления компаний «Нестле», «Быстров», «Арт Лайф» и др.

Потребление обогащенного продукта позволяет удовлетворить от 25 до 60% физиологической нормы эссенциальных нутриентов с рекомендуемой порцией этого продукта с учетом, что их оставшаяся часть содержится в суточном рационе. Все используемые в пермиксах макро- и микронутриенты полностью идентичны природным и по своей чистоте отвечают требованиям государственной фармакопеи.

β-КАРОТИН И ДРУГИЕ КАРОТИНОИДЫ. Используются в пищевой промышленности для окрашивания различных продуктов: маргаринов, овощных консервов и салатных заправок, зерновых завтраков и разнообразных закусок, кондитерских изделий и пр. Для этих целей широко применяются каротиноиды из природных источников: моркови, томатов, бурой морской водоросли *Algae* и др.

В настоящее время β-каротин и другие каротиноиды чаще получают путем микробиологического синтеза с использованием гриба-продуцента *Blakeslea trispora* или химическим синтезом из витамина А.

Каротиноиды, получаемые химическим синтезом, характеризуются высокой степенью очистки, имеют стабильные физико-химические характеристики и безопасны в гигиеническом отношении. Они выпускаются в виде удобных для обогащения форм: масляных растворов, дисперсий, эмульсий и специальных водорастворимых соединений.

К отечественным разработкам относятся:

- концентрированные 10, 20 и 30%-ные дисперсии мелкокристаллического β -каротина в масле в виде паст;
- 0,05%-ные и 0,2%-ные растворы кристаллического β -каротина в растительном масле высокой степени очистки (перекисное число < 1 мг-экв активного кислорода на 1 кг масла);
- водорастворимый препарат β -каротина «Циклокар», представляющий собой комплекс включения β -каротина с частично гидролизованной крахмальной матрицей — циклодекстрином.

Одним из основных зарубежных производителей препаратов β -каротина и других каротиноидов, в том числе для использования в пищевой промышленности, является компания DSM Nutritional Products. Среди них:

- 30%-ная суспензия микрокристаллов β -каротина в растительном масле с добавкой DL- α -токоферола в качестве антиоксиданта;
- 10%-ный водорастворимый β -каротин — сухой порошок, содержащий β -каротин в микрогранулах желатина, покрытых крахмалом. Содержит добавки DL- α -токоферола и аскорбилпальмитата в качестве антиоксидантов. Растворяется в процессе перемешивания в воде при 40 °С;
- 5%-ная эмульсия β -каротина в растительном масле и сахарном сиропе с добавками эфиров сахарозы в качестве эмульгатора и DL- α -токоферола как антиоксиданта (смешивается с водой в любых соотношениях) и др.

Наряду с β -каротином производятся кристаллические и модифицированные (жиро- и водорастворимые) формы других каротиноидов: ликопина, лютеина, кантоксантина, апокаротиналя и других, используемых как для обогащения, так и окрашивания различных продуктов питания.

Степень усвоения β -каротина из его препаратов, о которой судят по скорости накопления и уровню содержания этого микронутриента в сыворотке крови людей-добровольцев, составляет:

- для отечественных масляных растворов β -каротина и водорастворимых препаратов фирмы DSM Nutritional Products — 100 %;
- для препарата «Циклокар» — 63-65 %.

3.3. МИНЕРАЛЬНЫЕ ДОБАВКИ (минеральные вещества в виде органических и неорганических соединений)

Соединения железа. Препараты железа широко используются для обогащения пищевых продуктов, учитывая наличие проблемы железодефицитных состояний у детей и женщин детородного возраста.

Основной проблемой при выборе препаратов железа в качестве обогащающих добавок является их влияние на органолептические показатели (вкус, послевкусие, цвет, аромат, запах), биодоступность и технологичность использования.

Одной из трудностей обогащения продуктов питания железом является наличие в продовольственном сырье ингибиторов адсорбции железа, снижающих его биодоступность. К ним относятся фитиновая кислота, фенолы, соли кальция, некоторые белки сои и молока. Наиболее эффективное влияние на всасывание негемовых форм железа оказывает аскорбиновая кислота, а для его включения в состав гемоглобина необходимы фолиевая кислота, витамины В₂, В₆, В₁₂, поэтому целесообразно использовать железосодержащие мультивитаминные премиксы. Имеются устойчивые соединения рассматриваемого микроэлемента – биглицинат железа, железонатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (NaFeEDTA) и различные микрокапсулированные формы неорганических солей. С целью дезактивации ингибиторов абсорбции применяются различные ферменты, например, фитаза, разрушающая фитиновую кислоту.

С учетом наличия вышеуказанных проблем для обогащения изучены и рекомендованы следующие препараты железа:

Препараты железа	Соединения железа, % (валентность)	Пищевые продукты				
		зерновые	соль	сахаросодержащие	детское питания, молоко	напитки
водорастворимые						
Сульфат семиводный	20 (II)					
Глюконат	12 (II)					
Лактат	19 (II)					
Аммоний цитрат	18 (II)					
Медленно растворимые						

Безводный сульфат	33 (II)					
Глицерофосфат	15 (III)					
Цитрат	17 (III)					
Сахарат	35 (III)					
Плохо растворимые						
Фумарат	33 (II)					
Сукцинат	35 (II)					
Цитрат	24 (II)					
Нерастворимые						
Пирофосфат	25 (III)					
Ортофосфат	28 (III)					

Наиболее хорошо всасывается и усваивается организмом так называемое «**гемовое**» железо, входящее в состав гемоглобина и других гемовых соединений, присутствующих в продуктах из крови и мясных изделиях.

Значительно хуже усваивается «**негемовое**» железо, входящее в состав различных неорганических и органических солей этого элемента и находящееся в них в двух- (Fe II) или трехвалентном (Fe III) состояниях. При этом необходимым условием всасывания негемового железа является его восстановление до двухвалентного (Fe II) состояния, что достигается, в частности, при его взаимодействии с аскорбиновой кислотой.

Соединения гемового железа, получаемые из крови убойных животных, могли быть весьма привлекательны для обогащения зерновых продуктов. Однако их негативное влияние на органолептические свойства продукта существенно ограничивает возможности их использования.

В группу источников негемового железа, наряду с органическими и неорганическими солями двух- и трехвалентного железа, входит элементарное электролитическое железо.

Наиболее широко для обогащения пищевых продуктов используют сульфат двухвалентного железа (Fe II), ортофосфат железа (Fe III), натриевую соль пирофосфата железа (Fe II) и элементарное железо.

Из органических источников железа наиболее часто применяют фумарат (Fe II), глюконат (Fe II) и лактат (Fe II) железа.

Фумарат железа широко используется в странах Европейского Сообщества для обогащения продуктов на основе зерновых, детского питания и шоколадных порошкообразных напитков.

В последние десятилетия все более широкое применение находят порошки элементарного железа для обогащения муки из различных зерновых культур (пшеницы, кукурузы), зерновых завтраков и других продуктов. Элементарное железо получают различными способами, в том числе с помощью электролитического или углеродного восстановления. К основным характеристикам элементарного железа, оказывающим влияние на растворимость в желудочном соке, относятся размер частиц, форма, площадь поверхности, пористость, чистота продукта.

Наибольшее предпочтение отдается порошкам с размером частиц менее 44 нм, полученным электролитическим способом, которые проявляют максимальную биодоступность.

Из соединений **фосфатов** железа наиболее часто, большинством европейских компаний, используются ортофосфат и пирофосфат железа для обогащения детского питания на основе зерновых и порошкообразных шоколадных напитков. К сожалению, биодоступность железа из этих соединений существенно ниже, чем из водорастворимых солей и составляет, по данным ряда исследователей, около 50 % биодоступности сульфата железа.

При выборе источника железа для обогащения того или иного продукта питания следует учитывать, прежде всего, влияние добавки на органолептические свойства продукта. Существенной является степень биоусвояемости железа из обогащаемого продукта. При использовании нерастворимых соединений железа возникают, как уже отмечалось выше, проблемы с неравномерностью его распределения по массе продукта в процессе производства, транспортирования и хранения.

Основной проблемой при использовании водорастворимых соединений железа для обогащения пищевых продуктов является их негативное влияние на органолептические показатели (цвет, вкус, аромат) и гигиенические характеристики

(перекисное число) продукта. Так, например, сульфат железа FeSO_4 (Fe II), наиболее часто применяемый по причине его невысокой цены и относительно хорошей усвояемости, при введении в зерновую муку часто вызывает ее прогоркание в результате инициирования перекисного окисления жирового компонента. В напитках с использованием какао сульфат железа вызывает недопустимые изменения цвета. Он же является причиной приобретения жидкими продуктами неприятного металлического привкуса.

Нерастворимые или плохорастворимые соединения, такие как редуцированное железо или фумарат железа, не вызывают изменений органолептических свойств продукта, но имеют более низкую биодоступность по сравнению с водорастворимыми формами.

Одной из трудностей, с которыми сталкиваются производители обогащенных железом продуктов питания, является наличие во многих видах продовольственного сырья растительного происхождения и некоторых животных продуктах соединений, существенно снижающих биодоступность железа (ингибиторов абсорбции железа). К ним относятся, прежде всего, фитиновые соединения зерновых продуктов, соединения фенола, соли кальция, некоторые виды белков сои и молока.

Фитиновая кислота и фенолы являются наиболее сильными ингибиторами, которые могут свести на нет все усилия производителей и специалистов по питанию в области обогащения пищевых продуктов железом.

Существуют различные пути уменьшения действия ингибиторов абсорбции железа. Наиболее часто для улучшения его всасывания используется аскорбиновая кислота, которая положительно влияет на абсорбцию как эндогенного, так и вносимого при обогащении железа. Кроме того, этот витамин снижает отрицательное действие на всасывание железа практически всех ингибиторов, в том числе кальция, белков молока, фитиновой кислоты и полифенолов сои.

Однако при использовании аскорбиновой кислоты следует учитывать нестойкость этого соединения при длительном хранении обогащенных продуктов и практически полное ее разрушение при некоторых видах кулинарной обработки.

Другим способом защиты железа от действия ингибиторов является использование для целей обогащения специальных устойчивых соединений этого микроэлемента, например, биглицината железа, железонатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (NaFe EDTA), или его микрокапсулированных неорганических солей. Однако при использовании последней группы добавок возникают проблемы, связанные с разрушением оболочек капсул в процессе кулинарной обработки обогащенных продуктов.

И наконец, некоторые исследователи предлагают различные технологические приемы, направленные на дезактивацию ингибиторов всасывания железа или уменьшение их содержания в растительном сырье. Так, например, фитиновую кислоту можно разрушить с помощью фермента фитазы. Содержание фитиновых соединений можно также существенно уменьшить, удалив из муки зерновых культур отрубьянистые частицы.

Поскольку для успешного всасывания негемовых форм железа требуется аскорбиновая кислота, а для включения его в состав гемоглобина необходимы витамины В₁, В₆, В₁₂ и фолиевая кислота, недостаток которых весьма распространен, то естественно, что обогащение продуктов питания железом должно сочетаться с их одновременным обогащением указанными жизненно важными микронутриентами путем использования соответствующих железосодержащих мультивитаминных премиксов.

Кальций. Необходимость обогащения пищевых продуктов кальцием связана с распространением его дефицита у детского и взрослого населения, где его потребление составляет ниже 70% от рекомендуемой нормы и является фактором риска для развития рахита у детей, остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста.

Недостаток кальция является фактором, существенно повышающим риск и тяжесть остеопороза и костных переломов, в том числе шейки бедра, особенно у женщин в постклимактерическом возрасте. Наряду с этим, недостаточное потребление этого минерального элемента усиливает кариес, способствует развитию гипертонической болезни и рака прямой кишки.

Восполнение кальциевого дефицита и тем более достижение оптимальной обеспеченности организма этим элементом за счет обычных продуктов питания крайне затруднительно, особенно для людей, не переносящих молоко и молочные продукты, являющиеся практически единственным, если не считать сои, более или менее богатым его источником.

Именно это обстоятельство настоятельно диктует необходимость создания пищевых продуктов, обогащенных рассматриваемым макроэлементом.

С этой целью добавки кальция обычно вводят в муку и хлебобулочные изделия. В последние годы широкое распространение получило обогащение кальцием плодовых соков и напитков на молочной основе, в частности йогуртов.

В табл. 4 представлены неорганические и органические соединения (соли), наиболее часто используемые в качестве источника кальция для обогащения им различных пищевых продуктов.

Для обогащения муки и хлебобулочных изделий чаще всего используют карбонат кальция или более дорогие фосфаты кальция, в частности трикальцийфосфат.

Для обогащения плодово-ягодных соков и напитков лучше использовать хорошо растворимый лактат кальция, недостатком которого является его относительно высокая цена и более низкое содержание кальция.

Табл. 4. Соли кальция для обогащения пищевых продуктов

Наименование	Химическая формула	Содержание Ca, %	Растворимость в воде
Карбонат кальция	CaCO_3	40	Нерастворим
Трикальцийфосфат	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	40	Нерастворим
Дикальцийфосфат	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	23	Плохо растворим
Трикальцийцитрат, тетрагидрат	$\text{Ca}_3\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	21	Плохо растворим
Кальция лактат, пентагидрат	$\text{CaC}_6\text{H}_{10}\text{O}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	13	Хорошо растворим
Кальция глюконат, гидрат	$\text{CaC}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$	9	Хорошо растворим

В последнее время для обогащения плодовых соков с мякотью, молочных напитков, в частности йогуртов, предлагается использовать специальные микронизированные формы плохорастворимых солей кальция: трикальцийцитрата или трикальцийфосфата — которые, особенно в загущенных напитках, длительно находятся во взвешенном состоянии. Тем не менее такие напитки перед употреблением следует встряхивать, предупреждение о чем должно выноситься на этикетку.

Обогащение продуктов кальцием следует сочетать с одновременным введением в состав премикса витаминов D, C, B₂ и B₆, необходимых для усвоения макроэлемента.

Йод. При выборе препаратов йода учитывают их физико-химические свойства и биоактивность. В этом плане предпочтение отводится высокостабильному йодату калия КЮ₃, который устойчив к окислению. С его применением специалистами Института питания РАН разработана профилактическая соль с гарантированным содержанием йода 40±15 мкг на 1 г, которая производится компанией «Палитра» (г. Москва). В линейку этой продукции входит йодированная соль с пониженным содержанием натрия, обогащенная калием и магнием. Препараты йодата калия могут быть использованы для обогащения йодом других продуктов массового потребления, блюд и кулинарных изделий в системе общественного питания.

3.4. РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ДОБАВКИ

Основная проблема, возникающая при использовании растительных полифункциональных добавок природного происхождения, заключается в нестабильности количественного и качественного состава вносимых с ними биологически активных веществ. Химический состав одних и тех же растений, животных, а также различных видов минерального сырья может сильно варьировать в зависимости от целого ряда факторов окружающей среды, географического места нахождения, способов переработки и хранения. Это создает серьезные трудности в обеспечении

реального содержания вносимых биологически активных веществ в обогащаемом продукте на одном и том же регламентируемом уровне.

Вместе с тем, показана возможность использования добавок природного происхождения - пшеничных зародышевых хлопьев (ПЗХ), диетических пшеничных отрубей, порошков овощей и лекарственных растений в качестве комплексных полифункциональных обогатителей, содержащих, наряду с витаминами, макро- и микроэлементами, другие незаменимые пищевые вещества — белки, моносахара, органические кислоты, пищевые волокна и др.

Содержание витаминов В₁, В₆, фолиевой кислоты и витамина Е в 100 г ПЗХ обеспечивает 130, 90, 150 и 250 % рекомендуемой нормы их потребления соответственно.

Изучение химического состава другого вида добавок — растительных порошков моркови, крапивы и плодов шиповника, полученных криогенной технологией, показало наличие в них значительного количества биологически активных компонентов, свойственных исходному сырью: это прежде всего каротиноиды и аскорбиновая кислота. Исследованные добавки отличаются более ценным аминокислотным составом белков по сравнению, например, с белками пшеничной муки; высоким содержанием (до 17 %) пищевых волокон, в т. ч. лигнина и пектиновых веществ. К особенностям минерального состава растительных порошков следует отнести наличие таких дефицитных микронутриентов, как калий (33-63 % РНП), кальций (до 197 % РНП), магний и железо (до 120-240 % РНП) при практически полном отсутствии натрия, что характеризует их лечебно-профилактические свойства.

Вместе с тем, помимо нестабильности состава, растительные полифункциональные добавки часто содержат эссенциальные нутриенты в труднодоступной для организма форме, блокированной стенками клеток растений, не гидролизующимся пищеварительными ферментами. Это требует специальных методов дополнительной температурной обработки добавок в сочетании с повышенным давлением, криоизмельчением, ферментацией, что усложняет и удорожает пищевую технологию.

Добавки природного происхождения используются в рецептурах пищевых продуктов взамен основного рецептурного компонента в ограниченных количествах, поскольку более высокие дозировки ухудшают органолептические показатели и, как правило, не могут внести существенного вклада в увеличение содержания того или иного эссенциального нутриента до рекомендуемого уровня.

В качестве другого примера можно привести использование пшеничных зародышевых хлопьев. Наличие в них цистеина и значительных количеств пищевых волокон может оказать отрицательное влияние на структурно-механические свойства теста, физико-химические и органолептические показатели хлебобулочных изделий.

Высокая кислотность растительных порошков, их специфические цвет и аромат могут послужить препятствием для их использования в значимых количествах (с точки зрения содержания микронутриентов) при производстве некоторых продуктов, например, диетических хлебобулочных изделий.

Как уже указывалось выше, химический состав природных полифункциональных добавок неоднороден и вследствие этого не позволяет получить продукт с гарантированным содержанием того или иного микронутриента.

Использование растительных добавок может лимитироваться уровнями ПДК различных загрязнителей.

Литература

1. Австриевских, А.Н. Продукты здорового питания: новые технологии, обеспечение качества, эффективность применения: монография / А.Н. Австриевских, А.А. Вековцев, Н.Г. Челнакова, В.М. Позняковский; под.общ.ред. проф. В.М. Позняковского. – Москва: ИНФРА-М, 2022. – 414 с.
2. Вековцев, А.А. Микробиом и биохакинг: парадигма управления здоровьем / А.А. Вековцев, Е.М. Серб, Б. Бямбаа, В.М. Позняковский // Индустрия питания. - 2021. – Т. 6, № 2. – С. 16 - 32.
3. Вековцев, А.А. Новые масштабные биотехнологические проекты в метаболической коррекции дисфункциональных состояний и синдромов дезадаптации / А.А. Вековцев, Д.Б. Никитюк, В.М. Позняковский // Коллективная монография «Актуальные проблемы хранения и переработки сельскохозяйственного сырья». – СПб., изд-во «Лань», 2020. – С. 18-26.
4. Методические рекомендации: МР 2.3.1.0253 – 21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». – М.: 2021. – 72 с.
5. Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство / под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 656 с.
6. Пищевые ингредиенты в создании современных продуктов питания // под ред. В.А. Тутельяна, А.П. Нечаева. М.: ДеЛи плюс, 2014. – 520 с.
7. Позняковский, В.М. Микробиом – сложноорганизованная экосистема кишечника: характеристика, формирование, влияние на органы и системы организма, алиментарная коррекция / В.М. Позняковский, А.А. Вековцев, М.А. Захаренко, Е.М. Зиновьева // Коллективная монография «Инновационные технологии и биотехнологии в агропромышленной сфере и нутрициологии». - СПб., изд-во «Лань», 2022. – С. 6-18.
8. Позняковский, В.М. Персонализированное питание: эволюционные парадигмы научного обоснования // в кн.: Персонализированное питание: проектирование продуктов и рационов / под общ.ред. проф. В.Н. Ивановой,

- академика РАН И.М. Чернуха, проф. Ю.И. Сидоренко. – М.: ТД ДеЛи, 2020. – С. 41-47.
9. Программа фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 гг.): Распоряжение Правительства Российской Федерации №3684-р от 31.12.2020 г.
- 10.Сергун, В.П. Здоровьесберегающие технологии переработки сырьевых ресурсов Сибири: наука и практика: монография / В.П. Сергун, В.Н. Буркова, А.А. Иванов, В. М. Позняковский. – Москва: ИНФРА-М, 2021. – 508 с.
- 11.Сергун, В.П. Здоровьесберегающие технологии переработки сырьевых ресурсов Сибири: наука и практика: монография / В.П. Сергун, В.Н. Буркова, А.А. Иванов, В. М. Позняковский. – Москва: ИНФРА-М, 2021. – 508 с.
- 12.Спиричев, В.Б. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технология / В.Б. Спиричев, Л.Н. Шатнюк, В.М. Позняковский; под общ. ред. В.Б. Спиричева. – Новосибирск: Сиб.унив. изд-во, 2004. – 548 с.
- 13.Черешнев, В.А. Фактор питания и эволюционно-генетическое формирование кишечной микрофлоры: значение для сохранения иммунитета и здоровья / В.А. Черешнев, В.М. Позняковский // Индустрия питания. – 2020. – Т 6, №3. – С. 5 – 16.

Термины и определения (МР 2.3.1.0253 – 21)

Адекватный уровень потребления – уровень суточного потребления пищевых и биологически активных веществ, установленный на основании расчетных или экспериментально определенных величин или оценок потребления пищевых и биологически активных веществ группой/группами практически здоровых людей. Адекватные уровни потребления установлены для пищевых и биологически активных веществ, для которых еще не подтверждена их эссенциальность, но имеются достаточные научные доказательства, характеризующие их роль как экзогенных регуляторов метаболизма.

Антагонизм – подавление жизнедеятельности одной микробной популяции другой за счет способности выделения в среду обитания микробной экосистемы веществ (антибиотиков, бактериоцинов, органических и жирных кислот), вызывающих задержку размножения или гибель её компонента(ов).

Величина основного обмена (ВОО) – минимальное количество энергии, необходимое для осуществления жизненно важных процессов, то есть затраты энергии на выполнение всех физиологических, биохимических процессов, функционирование органов и систем организма в состоянии температурного комфорта (20 °C), полного физического и психического покоя натошак.

Витамины – группа незаменимых (эссенциальных) пищевых веществ, представляющих собой низкомолекулярные органические соединения различной химической природы, абсолютно необходимые для осуществления обмена веществ, процессов роста и биохимического обеспечения жизненных функций организма.

Гликемический индекс пищевой продукции (ГИ) – относительный показатель, характеризующий способность пищевой продукции за счет содержащихся в ней углеводов повышать уровень глюкозы в крови человека после ее потребления (постпрандиальный гликемический эффект). ГИ отдельных пищевых продуктов оценивают по содержанию в них углеводов по шкале от 0 до 100 (для чистой сахарозы) и рассчитывают исходя из того,

насколько возрастает уровень глюкозы в крови за 2 часа после употребления 50 граммов углеводов определенного продукта по сравнению с 50 граммами глюкозы.

Дисбактериоз кишечника – клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочнокишечных расстройств.

Добавленные сахара – все моно- и дисахариды, внесенные в пищевые продукты и напитки при производстве, приготовлении и непосредственном употреблении, в том числе столовый сахар, и сахара из меда, сиропов, фруктовых и овощных соков и их концентратов.

Кишечный микробиом – комплекс качественно-количественных показателей кишечной микрözкосистемы, взаимодействующей с организмом здорового человека по принципу мутуализма (взаимной пользы) и способной обеспечивать в кишечнике иммунный баланс и метаболические функции без потерь для нутриома.

Критически значимые пищевые вещества – пищевые вещества, повышенное содержание которых в составе пищевой продукции и рационов питания увеличивает риск возникновения и развития заболеваний алиментарной природы. К критически значимым для здоровья населения пищевым веществам относятся пищевая соль, добавленные сахара, жиры, включая жиры, содержащие насыщенные жирные и/или трансизомерные жирные кислоты.

Защитная микрофлора кишечника – ассоциированные со слизистой оболочкой кишечника микроорганизмы и их популяции, осуществляющие физиологическую защиту кишечного барьера от проникновения во внутреннюю среду организма чужеродных микробов, токсинов, пищевых и микробных антигенов и др.

Макронутриенты – основные пищевые вещества (белки, жиры и углеводы), обеспечивающие пластические, энергетические и иные потребности организма, необходимые человеку в количествах, измеряемых граммами.

Микробиом – динамичная совокупность ассоциированных с организмом человека микроорганизмов (бактерий, архей, вирусов, грибов, простейших), их фагов, белков и других дериватов, присутствующих в открытых наружу полостях и органах и на коже (современный эквивалент понятия «микробиота»).

Микронутриенты – пищевые вещества (витамины, минеральные вещества, в т. ч. макро- и микроэлементы), которые содержатся в пище в очень малых количествах – миллиграммах или микрограммах. Они не являются источниками энергии, но участвуют в процессах усвоения пищи, регуляции функций, осуществлении процессов роста, адаптации и развития организма.

Минорные биологически активные вещества пищи – природные вещества с установленными химической структурой и физиологическим действием, присутствующие в пище в малых количествах (миллиграммах или микрограммах) и играющие доказанную роль в поддержании здоровья, выполняющие функции экзогенных регуляторов метаболизма.

Моно- и дисахариды – простые углеводы, представляющие собой многоатомные альдегидо- или кетоспирты. Простые углеводы в виде моно- (фруктоза, глюкоза) и дисахаридов (сахароза, лактоза, мальтоза и другие) естественным образом присутствуют в пищевой продукции, а также могут быть добавлены при производстве, приготовлении и/или непосредственном употреблении.

Насыщенные жирные кислоты – алифатические одноосновные карбоновые кислоты с открытой неразветвленной цепью, содержащие атомы углерода, соединенные одинарными связями. При высоком уровне потребления являются факторами риска развития неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваний, включающих ожирение, атеросклероз и другие.

Незаменимые (эссенциальные) пищевые вещества – пищевые вещества, которые не образуются в организме человека и обязательно должны поступать с пищей для обеспечения его жизнедеятельности. Их дефицит в питании приводит к развитию патологических состояний.

Нормальная микрофлора – качественное и количественное соотношение различных популяций микробов отдельных органов и систем, поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для здоровья человека.

Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах – усредненная величина необходимого поступления пищевых и биологически активных веществ, обеспечивающая оптимальную реализацию физиолого-биохимических процессов, закрепленных в генотипе человека.

Облигатная микрофлора кишечника – постоянно присутствующая в кишечном биотопе (резидентная) микрофлора, в которой преобладают анаэробные микроорганизмы – 90—95 % от общего количества.

Операционная таксономическая единица (ОТЕ) – группа микроорганизмов, объединенных по признаку гомологии последовательностей 16S рРНК не менее чем на 97—99 %, таксономический эквивалент вида, определяемый культурально-независимыми методами анализа.

Пищевые волокна – высокомолекулярные углеводы, главным образом растительной природы (целлюлоза, пектины и другие, в т. ч. некоторые резистентные к амилазе виды крахмалов), и ассоциированные растительные вещества (лигнин), устойчивые к перевариванию и адсорбции в тонком кишечнике человека, полностью или частично ферментируемые в толстом кишечнике.

Природные (собственные) сахара – моно- и дисахариды, естественным образом присутствующие в переработанных фруктах и овощах, а также молоке.

Пробиотики – это живые микроорганизмы и обогащенные ими пищевые продукты, благотворно воздействующие на здоровье человека за счет

оптимизации состава и биологической активности защитной микрофлоры кишечника.

Трансизомеры жирных кислот – пространственные изомеры мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, имеющие неконъюгированные двойные связи «углерод-углерод», разделенные как минимум одной метиленовой группой, в транс-конфигурации.

Углеводы – полиатомные альдегидо- и кетоспирты, простые (моно- и дисахариды) – сахара и сложные (олигосахариды, полисахариды)

– гликаны, являющиеся основными источниками энергии для человека.

Физиологическая потребность в энергии и пищевых веществах

– необходимая совокупность качественных и количественных эссенциальных алиментарных факторов для поддержания динамического равновесия между человеком как сформировавшимся в процессе эволюции биологическим видом и окружающей средой, направленная на обеспечение жизнедеятельности, сохранение и воспроизводство вида и поддержание адаптационного потенциала.

Филум – таксономическая группа микроорганизмов высокого уровня.

Фосфолипиды – сложные эфиры многоатомных спиртов (глицерина, сфингозина) и высших жирных кислот, содержащие остаток фосфорной кислоты, соединённой с азотистым основанием или другой группой атомов различной химической природы (холин, этаноламин, остатки аминокислот, углеводные фрагменты); составляют основной класс мембранных липидов.

Энергетический баланс – равновесное состояние между поступающей с пищей энергией и ее затратами на все виды физической активности, на поддержание основного обмена, роста, развития и дополнительными затратами у женщин при беременности и грудном вскармливании.

Энерготраты суточные – сумма всех затрат энергии организма в течение суток, включающая основной обмен, физическую активность, специфическое динамическое действие пищи (пищевой термогенез), холодовой термогенез

(поддержание температуры тела), рост и формирование тканей у детей, а также плода у беременных и выработку молока у кормящих грудью женщин.

ПРИЛОЖЕНИЯ (МР 2.3.1.0253 – 21)

Таблица 1. Нормы физиологических потребностей в витаминах для мужчин

Показатели (в сутки)	Старше 18 лет
Витамин С, мг	100
Витамин В ₁ , мг	1,5 0,6 мг/1000 ккал
Витамин В ₂ , мг	1,8 0,75 мг/1000 ккал
Витамин В ₆ , мг	2,0
Ниацин, мг ниац. экв.	20 8 мг ниац. экв./1000 ккал
Витамин В ₁₂ , мкг	3,0
Фолаты, мкг	400
Пантотеновая кислота, мг	5,0
Биотин, мкг	50
Витамин А, мкг рет. экв.	900
Бета-каротин, мг	5,0
Витамин Е (α-токоферол) , мг ток. экв.	15
Витамин D, мкг	15*
Витамин К, мкг	120

Примечание: * Для лиц старше 65 лет - 20 мкг

Таблица 2. Нормы физиологических потребностей в минеральных веществах для мужчин

Показатели (в сутки)	Старше 18 лет
Кальций, мг	1 000*
Фосфор, мг	700
Магний, мг	420
Калий, мг	3 500
Натрий, мг	1 300
Хлориды, мг	2 300
Железо, мг	10
Цинк, мг	12
Йод, мкг	150
Медь, мг	1,0
Марганец, мг	2,0
Молибден, мкг	70
Селен, мкг	70
Хром, мкг	40

Примечание: * Для лиц старше 65 лет - 1 200 мг.

Таблица 3. Адекватные уровни потребления минеральных веществ для мужчин

Показатели (в сутки)	Старше 18 лет
Кобальт, мкг	10
Фтор, мг	4,0
Кремний, мг	30
Ванадий, мкг	15

Таблица 4. Нормы физиологических потребностей в витаминах для женщин

Показатели (в сутки)	Старше 18 лет
Витамин С, мг	100
Витамин В ₁ , мг	1,5
Витамин В ₂ , мг	0,6 мг/1000 ккал 1,8 0,75 мг/1000 ккал
Витамин В ₆ , мг	2,0
Ниацин, мг ниац. экв.	20 8 мг ниац. экв./1000 ккал
Витамин В ₁₂ , мкг	3,0
Фолаты, мкг	400
Пантотеновая кислота, мг	5,0
Биотин, мкг	50
Витамин А, мкг рет. экв.	800
Бета-каротин, мг	5,0
Витамин Е (α-токоферол), мг ток. экв.	15
Витамин D, мкг	15*
Витамин К, мкг	120

Таблица 5. Нормы физиологических потребностей в минеральных веществах для женщин

Показатели (в сутки)	Старше 18 лет
Кальций, мг	1 000*
Фосфор, мг	700
Магний, мг	420
Калий, мг	3 500
Натрий, мг	1 300
Хлориды, мг	2 300
Железо, мг	18
Цинк, мг	12
Йод, мкг	150
Медь, мг	1,0
Марганец, мг	2,0
Молибден, мкг	70
Селен, мкг	55
Хром, мкг	40

Примечание: * Для лиц старше 65 лет - 1200 мг.

Таблица 6. Адекватные уровни потребления минеральных веществ для женщин

Показатели (в сутки)	Старше 18 лет
Кобальт, мкг	10
Фтор, мг	4,0
Кремний, мг	30
Ванадий, мкг	15

Таблица 7. Потребности в витаминах и минеральных веществах женщин в период беременности и кормления ребенка

Показатели (в сутки)	Беременные			Кормящие	
	1 триместр	2 триместр	3 триместр	1-6 мес.	7-12 мес.
Витамин С, мг	110	110	110	130	130
Витамин В ₁ , мг	1,5	1,7	1,7	1,8	1,8
Витамин В ₂ , мг	1,8	2,0	2,0	2,1	2,1
Витамин В ₆ , мг	2,0	2,3	2,3	2,5	2,5
Ниацин, мг ниацин экв.	20	20	20	20	20
Витамин В ₁₂ , мкг	3,0	3,5	3,5	3,5	3,5
Фолат, мкг	600	600	600	500	500
Пантотеновая кислота, мг	5,0	6,0	6,0	7,0	7,0
Биотин, мкг	50	50	50	50	50
Витамин А, мкг рет. экв.	800	900	900	1200	1200
Бета-каротин, мг	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Витамин Е (α-токоферол), мг ток. экв.	15	17	17	19	19
Витамин D, мкг	15	15	15	15	15
Витамин К, мкг	120	120	120	120	120
Кальций, мг	1000	1300	1300	1400	1400
Фосфор, мг	700	900	900	900	900
Магний, мг	420	450	450	450	450
Калий, мг	2500	2500	2500	2500	2500
Натрий, мг	1300	1300	1300	1300	1300
Хлориды, мг	2300	2300	2300	2300	2300
Железо, мг	18	33	33	18	18

Цинк, мг	12	15	15	15	15
Йод, мкг	150	220	220	290	290
Медь, мг	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Молибден, мкг	70	70	70	70	70
Марганец, мг	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Селен, мкг	55	55	55	55	55
Хром, мкг	50	50	50	50	50

Таблица 8. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей

№	Показатели (в сутки)	Возрастные группы									
		0-3 мес.	4-6 мес.	7-11 мес.	1-2 г.	3-6 лет	7-10 лет	11-14 лет***		15-17 лет***	
								мальчики	девочки	юноши	девушки
Энергия и пищевые вещества											
1	Энергия, ккал	115*	115*	110*	1300	1800	2 100	2 500	2 300	2 900	2 500
2	Белок, г	-	-	-	39	54	63	75	69	87	75
	в т.ч. животный (%)	-	-	-	70	65	60				
	*** г/кг массы тела	2,2	2,6	2,9	-	-	-	-	-	-	-
3	Жиры, г	6,5*	6*	5,5*	44	60	70	83	77	97	83
	ДГК, мг	100				-					
	ДГК+ЭПК, мг	-				250					
	Холестерин, мг	-	-	-	<300						
4	Углеводы, г	13*	13*	13*	188	261	305	363	334	421	363
	Пищевые волокна, г	-	-	-	10	12	16	20		22	
5	Витамины										
	Витамин С, мг	30	35	40	45	50	60	70	60	90	70
	Витамин В ₁ , мг	0,3	0,4	0,5	0,8	0,9	1,1	1,3		1,5	1,3
	Витамин В ₂ , мг	0,4	0,5	0,6	0,9	1,0	1,2	1,5		1,8	1,5
	Витамин В ₆ , мг	0,4	0,5	0,6	0,9	1,2	1,5	1,7	1,6	2,0	1,6
	Ниацин, мг ниацин. экв.	5,0	6,0	7,0	8,0	11,0	15,0	18,0		20,0	18,00
	Витамин В ₁₂ , мкг	0,3	0,4	0,5	0,7	1,5	2,0	3,0			
	Фолаты, мкг	50		60	100	200		300-350		400	

Пантотеновая кислота, мг	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0		3,5		5,0	4,0
Биотин, мкг	10			10	15	20	25		50	
Витамин А, мкг рет. экв.	400			450	500	700	1 000	800	1 000	800
Витамин Е (α-токоферол), мг ток. экв.	3,0		4,0	4,0	7,0	10,0	12,0		15,0	
Витамин D, мкг	10,0			15						
Витамин К, мкг	30			30	55	60	80	70	120	100
6 Минеральные вещества										
Кальций, мг	400	500	600	800	900	1 100	1200			
Фосфор, мг	300	400	500	600	700	800	900		900	
Магний, мг	55	60	70	80	200	250	300		400	
Калий, мг	-	-	-	1000	1500	2000	2500		3200	
Натрий, мг	200	280	350	500	700	1 000	1 100		1 300	
Хлориды, мг	300	450	550	800	1 100	1 700	1 900		2 300	
Железо, мг	4,0	7,0	10,0	10,0		12,0			15,0	18,0
Цинк, мг	3,0		4,0	5,0	8,0	10,0	12,0			
Йод, мкг	70			90			130		150	
Медь, мг	0,5			0,5	0,6	0,7	0,8		1,0	
Марганец, мг	-		0,02-0,5	0,5	1,0	1,5	2,0		3,0	
Молибден, мкг	-		10	15	20	30	45		65	
Селен, мкг	10	12		15	20	30	40		50	
Фтор, мг**	-	-	0,4	0,6	0,9 (м)	1,0 (д)	1,4 (м)	1,5 (д)	2,2	2,3
									2,8	3,2

Примечание:

* Потребности для детей первого года жизни, находящихся на искусственном вскармливании, в энергии, белках, жирах, углеводах даны в г/кг массы тела;

** Адекватный уровень потребления.

*** При организации питания в организованных детских коллективах потребности детей старших возрастных групп в энергии и пищевых веществах, имеющие деление по половому признаку, следует рассчитывать по большему значению.

Таблица 9. Адекватные уровни потребления биологически активных веществ пищи для детей

Показатель	Величины потребления в зависимости от возраста детей, мг/сутки			
	0-12 мес.	1-3 года	4-6 лет	7-18 лет
Мионозит (инозит)	30-40	50-60	80-100	200-500
L-Карнитин	10-15	30-50	60-90	100-300
Холин	50-70	70-90	100-200	200-500
Флавоноиды (за счет фруктов и овощей)	-	-	-	150-250
в т.ч. флаван-3-олов (катехинов)	-	-	-	50-100

Таблица 10. Адекватные уровни потребления минорных биологически активных веществ пищи для взрослых

Пищевые вещества	Адекватный уровень потребления для взрослых, мг/сутки
Витаминоподобные соединения	
Мионозит (инозит)	500
L-Карнитин	300
Коэнзим Q10 (убихинон)	30
Липоевая кислота	30
Метилметионинсульфоний	200
Оротовая кислота	300
Парааминобензойная кислота	100
Холин	500
Индольные соединения	
Индол-3-карбинол	50
Фенольные соединения	
Фенольные кислоты	
Гидроксibenзойные кислоты (галловая, эллаговая и др.)	50
Гидроксикоричные кислоты (хлорогеновые, феруловая, цикориевая, кафтаровая и др.)	200
Флавоноиды	
Флавонолы (кверцетин, кемпферол, мирицетин, изорамнетин и их гликозиды в пересчете на агликон)	30
Флаваноны (гесперетин, нарингенин, эриодиктиол и их гликозиды в пересчете на агликон)	30
Флаван-3-олы (эпигаллокатехин, эпикатехин, катехин и их галлаты)	200
Флавоны (апигенин, лютеолин и их гликозиды в пересчете на агликон)	10
Антоцианины (гликозиды цианидина, мальвидина, пеларгонидина, дельфинидина, петунидина)	50
Изофлавоноиды (генистеин, глицитетин, дайдзеин и их гликозиды в пересчете на агликон)	2
Полимерные фенольные соединения	
Конденсированные танины (проантоцианидины)	200
Гидролизуемые танины (галло- и эллаготанины)	200
Стильбены	
Ресвератрол, пикетатаннол, виниферин и их гликозиды в пересчете на агликон	2

Биологически активные вещества липидной природы	
β - ситостерин	100
Стигмастерин	100
β - ситостерол - D - глюкозид	100
Другие биологически активные вещества	
Карнозин	200
Глюкозамин сульфат	700

Валерий Михайлович ПОЗНЯКОВСКИЙ

**НУТРИЦИОЛОГИЯ:
МИКРОНУТРИЕНТЫ И МИНОРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПИЩИ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Под редакцией В. Б. Спиричева

Издание второе, стереотипное

Зав. редакцией литературы по химии, пищевой биотехнологии
и технологии продуктов питания *Т. В. Карпенко*

ЛР № 065466 от 21.10.97

Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028 от 14.04.2016 г.,
выдан ЦГСЭН в СПб

Издательство «ЛАНЬ»

lan@lanbook.ru; www.lanbook.com

196105, Санкт-Петербург, пр-кт Ю. Гагарина, д. 1, лит. А.

Тел./факс: (812) 336-25-09, 412-92-72.

Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

Подписано в печать 16.10.24.

Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 70×100 ¹/₁₆.

Печать офсетная/цифровая. Усл. п. л. 15,60. Тираж 30 экз.

Заказ № 435-24-1.

Отпечатано в полном соответствии

с качеством предоставленного оригинал-макета

в АО «Т8 Издательские Технологии».

109316, г. Москва, Волгоградский пр-кт, д. 42, к. 5.